



HAL
open science

Troponine, BNP et paramètres échocardiographiques au cours des sept premiers jours du choc septique : étude multicentrique prospective

Alois Toiron

► **To cite this version:**

Alois Toiron. Troponine, BNP et paramètres échocardiographiques au cours des sept premiers jours du choc septique : étude multicentrique prospective. Médecine humaine et pathologie. 2024. dumas-04772027

HAL Id: dumas-04772027

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04772027v1>

Submitted on 7 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Avertissement

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS CITÉ

Faculté de médecine

Année 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 20/06/2024

Par

Aloïs TOIRON

Troponine, BNP et paramètres échocardiographiques au cours des 7 premiers jours du choc septique. Étude multicentrique prospective.

Dirigée par M. le Professeur Bernard CHOLLEY

M. le Professeur Éric Maury
M. le Professeur Bernard Cholley
M. le Professeur Hafid Ait Oufella
Mme le Docteur Hélène Nougue

Président
Directeur
Membre du jury
Membre du Jury

Remerciements

À M. le Professeur Éric Maury,

Je tiens à vous faire part de toute ma gratitude pour avoir accepté de présider ce jury mais aussi pour votre bienveillance, vos enseignements et les valeurs que vous m'avez transmises au cours de mon semestre d'interne dans votre service. Je tacherai de les faire perdurer dans mon exercice.

À M. le Professeur Bernard Cholley,

Ces quelques lignes sont trop peu nombreuses pour exprimer l'immense reconnaissance de m'avoir permis de travailler sur ce projet sous votre encadrement. Pour votre disponibilité sans faille, votre patience envers moi, votre bienveillance et votre transfert de savoir, je vous dis merci. Ce fut un grand honneur pour moi.

À M. le Professeur Hafid Ait Oufella,

Veuillez recevoir toute ma gratitude d'avoir accepté d'être membre de ce jury. C'est un grand honneur pour moi de vous présenter ce travail. Merci infiniment pour ce semestre à Saint Antoine, pour votre bienveillance, pour vos nombreux conseils, vos valeurs médicales et humaines ainsi que pour toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

À Mme la Docteure Hélène Nougue,

Tu as été une source d'inspiration pour moi lors de mes semestres à l'HEGP. Dans l'attente de revenir dans le service et de continuer d'apprendre à tes côtés, je tiens à te remercier d'avoir accepté de juger cette thèse.

Au Docteur Jérémie Joffre,

Je tiens particulièrement à te remercier du fond du cœur pour ton aide précieuse lors de ces derniers mois de finalisation de thèse. Je pense que sans toi je n'y serai pas arrivé à temps. Tu as su me donner les bons conseils et me donner les clés qu'il me manquait pour avancer au bon moment.

À tous mes co-internes de l'HEGP qui m'ont aidé plus d'une fois à recueillir les nombreuses données de cette étude quand il m'était difficile voire impossible de le faire. Je vous dois aussi cette thèse.

Remerciements tout particuliers :

À Astrid et Jérôme, mes parents, et Valentine ma petite sœur,

Qui me connaissent mieux que personne et qui m'ont toujours fait confiance. Vous qui savez par quoi j'ai dû passer pour en arriver là. Mes valeurs sont les vôtres et vous rendre fiers me comble de bonheur. Je suis fier d'être le fils et le frère que je suis devenu grâce à vous. Je vous aime.

À Guillaume et Téo,

Pour votre soutien sans faille au cours de toutes ces années, je vous dois tellement. Je vous aime comme des frères. Merci pour tout.

À Tentin, TEEEEEEENTIIIIIIIN,

Bro... Close your eyes bro... It's my life without you bro... A tous nos fous rires. Merci d'être venu me parler ce jour-là, tu as changé de nombreuses choses dans ma vie sans le savoir. Tu es un être à part et tu m'as inspiré personnellement par de nombreux aspects. Take on me bro.

À Moti,

A ces années passées sous le même toit, à ces clopes à la fenêtre, tes lasagnes, à Mimi la Souris, ta zarya, à la personne hors du commun que tu es.

À mes croustyboys,

Je sais que tout sentimentalisme de ma part ici sera retourné contre moi, je me contenterai donc d'un solennel merci. Sachez cependant que vous êtes devenus des amis pour moi notamment Benjamin plus que les autres si je devais faire un classement mais après ce n'est pas une compétition non plus. Une mention spéciale à Thibaut pour tes nombreux conseils dans la réalisation de cette thèse.

A tous mes co-internes

Qui ont fait de mes semestres des moments de rires et de souvenirs que je n'oublierai pas.

À Simone, ma grand-mère,

Je te dédie cette thèse.

Résumé et indexation en français

Troponine, BNP et paramètres échocardiographiques au cours des 7 premiers jours du choc septique. Étude multicentrique prospective.

Résumé :

Etat des lieux

La dysfonction cardiaque liée au sepsis est une entité clinique connue depuis les années 80. Après plus de 40 ans, son diagnostic reste difficile, non consensuel et basé sur un faisceau d'arguments. De plus, son implication pronostique au cours de l'évolution du sepsis reste mal connue. Nous avons réalisé une étude prospective multicentrique pour tenter d'identifier des signatures spécifiques de celle-ci pour faciliter son diagnostic et mieux appréhender ses implications pronostiques. Nous présentons ici une analyse intermédiaire de cette étude.

Méthode

Les patients étaient inclus consécutivement s'ils avaient plus de 18 ans et avaient été admis depuis moins de 12 heures en réanimation pour choc septique. Nous avons recueilli les paramètres hémodynamiques, biochimiques et échocardiographiques à l'inclusion au 3^{ème} jour et au 7^{ème} jour. Les paramètres hémodynamiques comprenaient la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, moyenne et diastolique et les paramètres de monitoring hémodynamique (index cardiaque et index de résistance vasculaire systémique). Les valeurs maximale et minimale quotidiennes étaient recueillies. Les paramètres échographiques comprenaient les paramètres de fonction systolique gauche (FEVG, MAPSE latéral, ITV sous aortique, onde S' mitrale moyennée, LV-GLS), de fonction diastolique (onde E, onde A, onde e', surface télésystolique de l'oreillette gauche), de dimensions cardiaques (DTDVG, DTDVD, STDVG, ratio STDVD/STDVG) et de fonction droite (TAPSE latéral, onde S' latérale tricuspide, PAPs, et TAP). Les marqueurs biochimiques recueillis étaient la troponine I, la troponine T et le NT-proBNP.

Résultats

Entre janvier 2022 et février 2024, 100 patients issus de 3 hôpitaux français et suédois ont pu être inclus. A l'admission, environ 30% des malades présentaient au moins une altération de

leur fonction ventriculaire systolique gauche ou droite. Avec des seuils de 8.5 mm et 17mm, le MAPSE et le TAPSE latéral présentent une spécificité de 89% [69 - 98%] et 79% [57-91%] et une sensibilité de 64% [39 - 84%] et 87% [62 -98%] (AUC = 0.81, p = 0.002 et AUC 0.79, p = 0.004) respectivement pour diagnostiquer la dysfonction cardiaque liée au sepsis définie par un LV-GLS supérieur à -13% associé à une troponinémie > 45 ng/L. Il existe une corrélation entre le MAPSE et le TAPSE. De plus, le MAPSE présente une faible corrélation avec la gravité des patients évaluée par le score SAPS III (p = 0.031, R² = 0.07). Ni les biomarqueurs tels que la troponine cardiaque ou le NT-proBNP ni les paramètres échocardiographiques ne permettaient de prédire le pronostic des malades. Les patients qui ont survécu avaient des valeurs de pressions artérielles diastoliques et moyennes plus élevées que les patients qui ne survivaient pas, sans préjuger de la présence d'une dysfonction cardiaque.

Spécialité :

[\[Anesthésie-Réanimation\]](#).

Mots-clés

[fMeSH Cardiomyopathie, choc septique, échocardiographie, hémodynamique, marqueurs biologiques, pronostic, diagnostic](#)

[Mots-clés libres Dysfonction cardiaque liée au sepsis, choc septique, échocardiographie, biomarqueurs, paramètres hémodynamique, pronostic, diagnostic](#)

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Résumé et indexation en anglais

Troponin, BNP and echocardiographic parameters during the first 7 days of septic shock.

Prospective multicenter study.

Abstract:

Background

Sepsis-related cardiac dysfunction has been a known clinical entity since the 1980s. After more than 40 years, its diagnosis remains difficult, non-consensual and based on a range of arguments. Moreover, its prognostic implications during the course of sepsis remain poorly understood. We have carried out a prospective multicenter study in an attempt to identify specific signatures to facilitate diagnosis and better understand its prognostic implications. We present here an interim analysis of this study.

Methods

Patients were included consecutively if they were over 18 years of age and had been admitted for less than 12 hours to the intensive care unit for septic shock. We collected hemodynamic, biochemical and echocardiographic parameters at inclusion on day three and day seven. Hemodynamic parameters included heart rate, systolic, mean and diastolic blood pressure and hemodynamic monitoring parameters (cardiac index and systemic vascular resistance index). Daily maximum and minimum values were collected. Ultrasound parameters included left systolic function (LVEF, lateral MAPSE, subaortic ITV, averaged mitral S' wave, LV-GLS), diastolic function (E wave, A wave, e' wave, left atrial telesystolic area), cardiac dimensions (LVEDD, RVEDD, LVEDA, RVEDA/LVEDA ratio) and right function (lateral TAPSE, lateral tricuspid S' wave, SPAP, and PAT). Biochemical markers collected were troponin I, troponin T and NT-proBNP.

Results

Between January 2022 and February 2024, 100 patients from 3 French and Swedish hospitals were included. On admission, around 30% of patients had at least one impairment of left or right ventricular systolic function. With thresholds of 8.5 mm and 17mm, lateral MAPSE and lateral TAPSE had specificities of 89% [69 - 98%] and 79% [57-91%] and sensitivities of 64%

[39 - 84%] and 87% [62 -98%] (AUC = 0. 81, p = 0.002 and AUC 0.79, p = 0.004) respectively for diagnosing sepsis-related cardiac dysfunction defined by LV-GLS greater than -13% associated with troponinemia > 45 ng/L. There was a correlation between MAPSE and TAPSE. Furthermore, MAPSE correlated poorly with patient severity as assessed by the SAPS III score (p = 0.031, R² = 0.07). Neither biomarkers such as cardiac troponin or NT-proBNP nor echocardiographic parameters were predictive of patient prognosis. Patients who survived had higher diastolic and mean arterial pressure values than those who did not, without prejudging the presence of cardiac dysfunction.

English keywords:

MeSH Cardiomyopathy Septic shock Echocardiography Biomarkers Prognosis Diagnosis

Keywords Sepsis-related cardiac dysfunction, septic shock, echocardiography, biomarkers, hemodynamic parameters, prognosis, diagnosis

Publication type:

MeSH : Academic Dissertation

Liste des abréviations

PAMPs : Pathogen-Associated Molecular Patterns

LVSWI : Left Ventricular Stroke Work Index

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

LV-GLS : Left Ventricular Global Longitudinal Strain

TAPSE : Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

TM : Temps-Mouvement

TNF : Tumor Necrosis Factor

IL : Interleukine

AMP : Adénosine Mono-Phosphate

AC : Adenylate Cyclase.

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

NAD : Nicotinamide Adénosine Dinucléotide

O₂ : Dioxygène

ADP : Adénosine Di-Phosphate

ROS : Reactive Oxygen Species

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

SOD2 : Superoxyde Dismutase 2

RyR2 : Ryanodine Receptor 2

CIRC : Calcium-Induced Release Calcium

SERCA : Sarcoplasmic-Endoplasmic Reticulum Ca²⁺-ATPase

TLR : Toll-Like Receptor

NF- κ B : Nuclear Factor Kappa-B

HMGB-1 : High Mobility Group Box 1

MAPSE : Mitral Annular Plane Systolic Excursion

ICU : Intensive Care Unit

USC : Unité de Soins Continus

SSPI : Salle de Surveillance Post Interventionnel

SAPS-III : Simplify Acute Physiology Score

SOFA : Sequential Organ Failure Assessment

BNP : Brain Natriuretic Peptide

SVRI : Systemic Vascular Resistance Index

MAP : Mean Arterial Pressure

CVP : Central Venous Pressure

CI : Cardiac Index

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

VAC : Ventilation Assistée Contrôlée

BiPAP : Bilevel Positive Airway Pressure

PaO₂ : Pression partielle en Oxygène

FiO₂ : Fraction inspirée en Oxygène

VIS : Vasopressor Inotropic Score

KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes

PAPm : Pression artérielle pulmonaire moyenne

PVC : Pression Veineuse Centrale.

ETT : Echographie Trans-Thoracique

DTDVG : Diamètre Télédiastolique du Ventricule Gauche

STDVG : Surface Télédiastolique du Ventricule Gauche

DTDVD : Diamètre Télédiastolique du Ventricule Droit.

STDVD : Surface Télédiastolique du ventricule Droit

ITV : Intégrale Temps-Vitesse

PAPs : Pression Artérielle Pulmonaire systolique

TAP : Temps d'Accélération Pulmonaire

Table des matières

1 - Introduction et présentation du sujet	17
1.1 Généralités.....	17
1.1.1 Définition et épidémiologie du sepsis et du choc septique	17
1.1.2 Physiopathologie du choc septique.....	19
1.2 Défaillance cardiaque au cours du sepsis	19
1.2.1 Études pionnières.....	19
1.2.2 Epidémiologie de la cardiomyopathie septique	22
1.3 Physiopathologie de la cardiomyopathie septique.....	23
1.3.1 Facteurs dépresseurs du myocarde circulants	23
1.3.2 Hypoperfusion coronaire globale.....	24
1.3.3 Anomalies microcirculatoires.....	24
1.3.4 Altération de la relation force-fréquence et de la vitesse de relaxation fréquence- dépendante	25
1.3.5 Down regulation des récepteurs β -adrénergiques et anomalie de transduction du signal intracellulaire	26
1.3.6 Stress oxydatif, stress nitrosatif et dysfonction mitochondriale	27
1.3.7 Anomalie du transport calcique	31
1.3.8 Inflammation.....	33
1.4 Pronostic de la cardiomyopathie septique	35
1.4.1 Paramètres échographiques	35
1.4.2 Biomarqueurs.....	38
2 - Matériel et méthode	41
2.1 Design de l'étude et patients	41
2.2 Protocole d'étude	42
2.3 Paramètres mesurés	42
2.3.1 Paramètres recueillis à l'admission.....	42
2.3.2 Paramètres hémodynamiques	44
2.3.3 Paramètres échographiques	44
2.3.4 Paramètres à la sortie du patient de réanimation.....	46
2.3.5 Paramètres à J30.....	47
2.4 Matériel utilisé	47
2.5 Analyse statistique.....	47

3 - Résultats	49
3.1 Population à l'étude.....	49
3.2 Paramètres hémodynamiques.....	50
3.3 Paramètres échographiques.....	54
3.4 Paramètres biochimiques.....	60
3.5 Données à J30 et à la sortie de réanimation.....	61
4 - Discussion	63
4.1 Analyse des résultats.....	63
4.2 Validité interne.....	65
4.3 Validité externe.....	66
4.4 Limites de l'étude.....	66
4.5 Conclusion.....	67
Bibliographie	69
Table des figures	85
Annexes	86

1 - Introduction et présentation du sujet

1.1 Généralités

1.1.1 Définition et épidémiologie du sepsis et du choc septique

Le sepsis est une condition connue depuis l'antiquité et dont la définition a évolué au fil des avancées de la médecine. La dernière définition en date est celle du troisième consensus international relatif au sepsis et au choc septique en 2016.(1) Le sepsis y est défini comme un dysfonctionnement des organes mettant en jeu le pronostic vital, causé par une réponse dérégulée de l'hôte à l'infection. Le choc septique est quant à lui un sous-ensemble du sepsis dans lequel les anomalies circulatoires, métaboliques et cellulaires sont suffisamment profondes pour que la mortalité soit considérablement augmentée. (1)

Bien que son incidence et sa mortalité soient à la baisse depuis les deux dernières décennies à l'échelle mondiale, le sepsis reste l'une des premières causes de mortalité dans le monde, puisqu'à ce jour, 20% des morts mondiales lui sont imputables. (2) Dans une large revue systématique avec méta-analyse parue en 2020 incluant 371,937 patients en Europe, Amérique du Nord et Australie, les auteurs retrouvaient une mortalité globale du sepsis à 90 jours d'environ 32% avec des variations, selon les études, entre 13 et 57%. La mortalité globale à 90 jours du choc septique est estimée quant à elle à 38% avec des variations entre 19 et 61% selon les séries.(3) Une autre large cohorte multicentrique internationale retrouvait des données de mortalité similaires. (4)

En France, l'incidence et la mortalité du sepsis ont tendance à augmenter. Le sepsis est responsable d'un coût élevé pour la société et représente donc un problème de santé publique majeur. (5)

Les nombreux essais cliniques autour du sepsis et du choc septique de ces dernières années ont permis d'appréhender l'aspect démographique des patients atteints de ces affections. Ces données ont été précisées en France par une large étude de cohorte rétrospective incluant 737 147 patients avec un diagnostic de sepsis. Il s'agissait ainsi majoritairement d'hommes (60%), dont l'âge moyen était autour de 70 ans et présentant souvent plusieurs comorbidités (cardiopathie ischémique, hypertension, insuffisance cardiaque, insuffisance rénale ou hépatique, métastases, immunosuppression, diabète, etc.). (5-8)

En Europe, l'épidémiologie des portes d'entrées infectieuses est dominée par les pneumopathies qui sont responsables de 45% des tableaux de sepsis suivies par les infections abdominales (31%) et les infections du tractus urinaire (6-8%) ; ce qui diffère du continent nord-américain où les infections urinaires représentent 30% des portes d'entrées de sepsis. (8,9)

D'un point de vue microbiologique, les agents pathogènes responsables de sepsis sont principalement des cocci Gram positif et des bacilles Gram négatif. La répartition des germes retrouvés est variable selon les séries, les centres, les définitions ainsi que les sous-espèces des germes étudiés, la date à laquelle les données ont été recueillies et le site anatomique de prélèvement. Cependant, malgré les disparités à travers les différentes études, certains germes prédominent nettement. Il s'agit des staphylocoques, des streptocoques et des

entérocoques pour les cocci à Gram positif et d'*Escherichia coli*, des klebsielles et des *Pseudomonas aeruginosa* pour les bacilles à Gram négatif. (7,10,11)

1.1.2 Physiopathologie du choc septique

Le choc septique possède une physiopathologie complexe qui ne sera pas détaillée ici. Succinctement, celle-ci fait intervenir de nombreuses voies de signalisation et de nombreux médiateurs. En effet, la reconnaissance par le système de l'immunité innée de « patterns » moléculaires associés à un pathogène (PAMPs) entraîne une réponse systémique comprenant la libération de médiateurs pro et anti-inflammatoires, des modifications d'expressions de récepteurs cellulaires, des phénomènes de migrations leucocytaires ainsi que des modifications épithéliales et endothéliales aboutissant cliniquement à un tableau de choc communément qualifié de distributif avec hypovolémie relative par vasoplégie et absolue en raison d'une hyperperméabilité capillaire. Il en résulte un défaut d'oxygénation tissulaire appelé « dysoxie » responsable de défaillances d'organes pouvant être multiples voire conduire au décès du patient. (12–14)

1.2 Défaillance cardiaque au cours du sepsis

1.2.1 Études pionnières

Les premières constatations d'une défaillance cardiaque associée au sepsis datent de la fin des années 60 où plusieurs séries de cas tendent à montrer la présence, non systématique, d'un "choc cardiaque" chez des patients présentant un choc septique. En effet, les travaux de

Mc Lean *et al.* et de Wilson *et al.* en 1967 décrivent la présence d'un débit cardiaque souvent normal voire augmenté ; décrivant ainsi pour la première fois un tableau d'hyper-débit cardiaque associé au sepsis ; mais cependant non adapté ou du moins insuffisant pour corriger les désordres métaboliques (acidose, hyperlactatémie) induits par le sepsis. (15,16)

Ces résultats ont été confirmés par le travail de Weisel *et al.* en 1977 dans lequel 50 patients avec sepsis documenté ont été inclus. Les paramètres hémodynamiques ont été obtenus par cathétérisme cardiaque droit à J2 et J5 avec calcul d'un index de performance cardiaque globale: l'index de travail du ventricule gauche (*Left Ventricular Stroke Work Index, LVSWI*). Dans leur étude, 50% des patients septiques avaient une courbe de performance myocardique descendante avec une réponse anormale au remplissage vasculaire. A J5, 10 patients présentaient une amélioration spontanée de leur réserve cardiaque avec augmentation de leur LVSWI suggérant aux auteurs la possibilité d'une réversibilité de cette « dépression myocardique » induite par le sepsis. (17)

En 1981, Calvin *et al.* ont comparé 41 patients présentant un sepsis sans choc avec 21 patients contrôles atteints de pathologies cardiaques aiguës et 30 patients "normaux". Les auteurs ont obtenu la fraction d'éjection du ventricule gauche en couplant cathétérisme cardiaque droit et scintigraphie myocardique. Leurs résultats mettaient en évidence, chez les patients en sepsis sans choc, un profil hémodynamique d'hyper-débit cardiaque avec résistances vasculaires basses témoin d'une adaptation systémique du débit cardiaque à la demande métabolique croissante du sepsis au cours de sa phase initiale. (18)

L'équipe américaine de Parillo a publié de nombreux travaux qui ont fait émerger le concept de cardiomyopathie septique. En 1984, Parker *et al.* ont réalisé une étude prospective observationnelle chez 20 patients en choc septique et 30 patients admis en soins intensifs pour une autre cause qu'un sepsis (insuffisance rénale, embolie pulmonaire, etc.). Ils ont

quantifié sur une période de 10 jours la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) et les paramètres hémodynamiques par scintigraphie combinée au cathétérisme artériel pulmonaire. Le résultat principal de cette étude était la diminution significative de la FEVG chez les patients septiques comparativement aux patients contrôles. Paradoxalement, parmi les patients septiques, la FEVG était significativement plus élevée chez les non survivants que chez les survivants avec un phénomène de récupération *ad integrum* de la FEVG entre le 7ème et le 10ème jour chez les survivants. L'hypothèse principale des auteurs pour expliquer ce phénomène était la présence de résistances vasculaires systémiques plus basses dans le groupe non survivant, permettant une vidange du ventricule gauche plus facile et donc une « meilleure » fraction d'éjection en apparence. La dilatation du ventricule gauche en diastole dans le groupe survivant permettait le maintien d'un volume d'éjection malgré des valeurs de FEVG plus basses. (19)

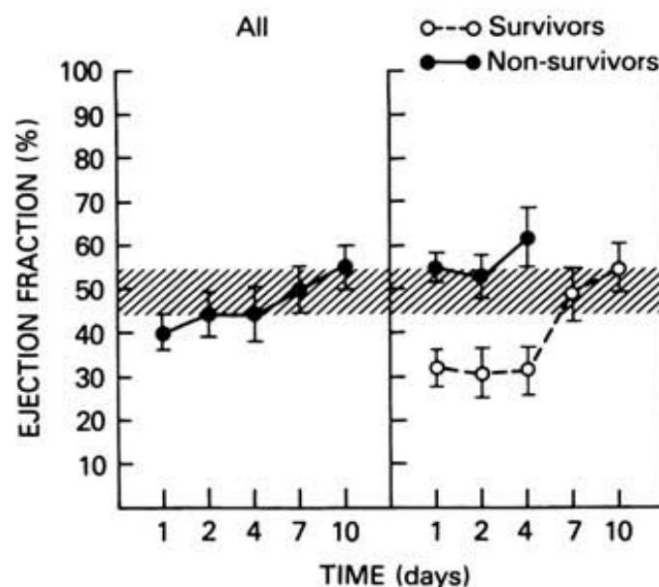


Figure 1. Baisse initiale de la FEVG de manière globale chez les patients septiques avec diminution significativement plus importante dans le groupe survivant avec récupération *ad integrum* entre J7 et J10. D'après M. Parker *et al.* 1984.(19)

1.2.2 Epidémiologie de la cardiomyopathie septique

Bien qu'elle semble fréquente au cours du sepsis, il est pour l'heure difficile d'établir une incidence fiable de la cardiomyopathie septique car les définitions de celle-ci, les marqueurs échographiques (et leurs seuils utilisés) ainsi que les moments de la mesure au cours du sepsis sont très variables selon les auteurs.

Si l'on se base sur les études ayant mesurées la FEVG en échocardiographie, l'incidence de la dysfonction systolique ventriculaire gauche varie de 13.8% à 60% selon les auteurs. (20–27) Les nouveaux indices échographiques dérivés de la technique du « speckle tracking » comme le *global longitudinal strain* (GLS) sont plus sensibles et reproductibles que la FEVG. Les auteurs ayant utilisé le GLS ont rapporté des incidences d'anomalies de contractilité ventriculaire gauche allant jusqu'à 80% des patients étudiés. Cependant, l'absence d'échogénicité suffisante des patients de réanimation en fait un outil difficile à mettre en œuvre en pratique clinique en milieu de soins critiques. (22,28,29)

L'incidence de la dysfonction diastolique du ventricule gauche au cours du sepsis est également variable selon les définitions, les indices et les seuils utilisés. Elle varie entre 30 et 60% selon les séries. (25,26,30–32). Dans une méta-analyse récente, Sanfilippo *et al.* ont rapporté une incidence de dysfonction diastolique de 48%. (30)

L'incidence de la dysfonction ventriculaire droite est aussi très variable d'une étude à l'autre de 35 à 55%. (27,33–35) Les critères diagnostiques de l'atteinte ventriculaire droite les plus souvent retenus sont les critères de l'American Society of Echocardiography (36) avec un *tricuspid annular plane systolic excursion* (TAPSE) inférieur à 16 mm en mode temps-mouvement (TM), une vitesse de l'anneau tricuspide (portion latérale) inférieure à 15 cm/s et une fraction de raccourcissement de surface du ventricule droit inférieure à 35%. Selon une

méta-analyse de 2021 regroupant 1373 patients, l'incidence de la défaillance droite au cours du sepsis était de 34.7%. (33)

1.3 Physiopathologie de la cardiomyopathie septique

1.3.1 Facteurs dépresseurs du myocarde circulants

L'hypothèse de la présence d'un facteur dépresseur du myocarde circulant dans le plasma des patients atteints de choc septique a émergé dès 1985. L'équipe de Parillo *et al.* avait démontré que des cellules myocardiques de rat isolées et exposées à du plasma issu de patients en choc septique avaient une amplitude de raccourcissement significativement diminuée en comparaison des cellules exposées à du plasma de sujet sain. De plus, cette diminution de raccourcissement était corrélée à la baisse de fraction d'éjection des patients en choc septique dont le plasma avait baigné les cellules myocardiques de rat. (37,38)

A la fin des années 90, les substances identifiées comme potentiellement responsables de la dépression myocardique au cours du sepsis étaient, en autres, le TNF- α et l'IL-1 β . In vitro, l'exposition de cellules myocardiques de rat à des concentrations croissantes de TNF- α et d'IL-1 β entraîne une diminution synergique, concentration-dépendante et temps-dépendante de la contractilité de ces cellules. (39–41)

Cependant, des études récentes tendent à suggérer que cet effet dépresseur des cytokines, retrouvé in vitro, n'est pas significatif en clinique. (42)

1.3.2 Hypoperfusion coronaire globale

L'hypoperfusion coronaire était l'une des hypothèses avancées pour expliquer la défaillance cardiaque au cours du sepsis. Sur la base de plusieurs études animales ayant montré une diminution du débit coronaire lors d'un choc septique chez des chiens (43,44), les équipes de Cunnion *et al.* et de Dhainaut *et al.* ont mené des études prospectives chez des patients en choc septique respectivement en 1986 et 1987. (45,46) A l'aide d'un cathéter de thermodilution positionné au niveau du sinus coronaire, ils ont pu calculer le débit coronaire des patients. Au cours de ces études, aucune diminution du débit coronaire n'a été retrouvée mais plutôt une augmentation du débit par vasodilatation artérielle coronaire, écartant de fait l'hypothèse de l'hypoperfusion coronaire dans le sepsis.

1.3.3 Anomalies microcirculatoires

L'atteinte de la microcirculation par le sepsis est bien documentée depuis les années 90 où De Baker *et al.* avaient montré une diminution de la densité capillaire au vidéo-microscope lingual chez des patients en sepsis. (47–51)

Cette atteinte microcirculatoire fait intervenir plusieurs phénomènes. Premièrement, l'atteinte du glycocalyx, véritable barrière endothéliale formée de protéoglycanes, entraîne la formation d'œdème. Deuxièmement, l'état inflammatoire du sepsis contribue à un état pro-coagulant et antifibrinolytique aboutissant à la formation de micro-thrombi intravasculaires. Enfin, la libération de médiateurs pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène favorisent les phénomènes d'adhésion leucocytaire conduisant à des dommages tissulaires. (52–54)

Tous ces phénomènes, auxquels il faut ajouter les altérations de la voie de l'oxyde nitrique (qui sera traité à part), concourent à altérer la vaso-réactivité capillaire et l'extraction du dioxygène. (55) Cela se traduit cliniquement par des ischémies myocardiques focales qui ont pu être confirmées expérimentalement chez des chiens exposés à des endotoxines. (56) Ceci explique, du moins en partie, les mouvements de troponines cardiaques au cours du sepsis. (57)

1.3.4 Altération de la relation force-fréquence et de la vitesse de relaxation fréquence-dépendante

La relation force-fréquence et l'accélération de la relaxation fréquence dépendante sont deux mécanismes de régulation jouant un rôle déterminant dans l'adaptation de la mécanique cardiaque en fonction des modifications hémodynamiques de l'organisme. Physiologiquement, l'augmentation de la fréquence cardiaque entraîne la libération de molécules paracrines (cytokines, autacoïdes, hormones, etc.). La libération de ces différentes molécules entraîne *in fine* l'augmentation du pool calcique intracellulaire et du flux calcique permettant d'améliorer la force de contraction de la pompe cardiaque. En parallèle, le temps nécessaire à la relaxation du ventricule gauche est lui-même raccourci. Ceci permet de maintenir le remplissage ventriculaire et la perfusion coronaire malgré le raccourcissement du temps de diastole. (58,59)

En utilisant des modèles animaux expérimentaux de chocs septiques ou de chocs endotoxiniques, plusieurs auteurs ont montré des altérations de la force de contraction et de la vitesse de la relaxation cardiaque lors de l'augmentation de la fréquence cardiaque. (60–62)

1.3.5 Down regulation des récepteurs β -adrénergiques et anomalies de transduction du signal intracellulaire

Les récepteurs β -adrénergiques sont de 3 types : β 1, β 2 et β 3. Les récepteurs β 1 sont prédominants au niveau des cardiomyocytes (80%) tandis que les récepteurs β 2 prédominent au niveau des muscles lisses des vaisseaux. L'activation physiologique des récepteurs β 1 entraîne une augmentation de la synthèse d'adénosine monophosphate intracellulaire (AMPc) par l'adénylate cyclase (AC) membranaire couplée aux récepteurs β 1. Ceci aboutit à une activation de la cascade intracellulaire du cardiomyocyte dont la finalité est une libération du calcium sarcoplasmique ainsi que d'une augmentation de la fréquence et de la contractilité cardiaque. (63)

L'exposition prolongée aux catécholamines et aux cytokines pro-inflammatoires au cours du choc septique est néfaste pour la contractilité myocardique. (64) En effet, plusieurs modèles expérimentaux de chocs endotoxiques ont montré des anomalies de la signalisation β -adrénergique myocardique et systémique entraînant une diminution de la réponse physiologique aux catécholamines. (65–67) En 1998, G. Bernardin *et al.* ont montré une diminution significative de la densité en récepteurs β -adrénergiques chez des patients en sepsis (« down regulation »). (68) Les cytokines pro-inflammatoires et les catécholamines semblent entraîner une altération de la cascade intracellulaire notamment par l'inhibition de l'adénylate cyclase entraînant une baisse de la production d'AMPc intracellulaire. (69–72) Ceci pourrait expliquer les chocs septiques réfractaires aux catécholamines rencontrés en clinique.

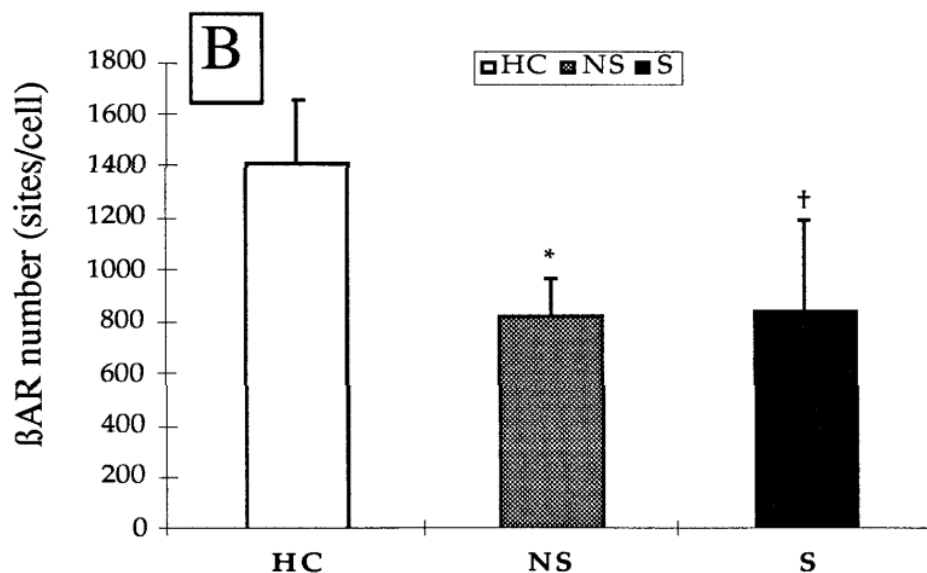


Figure 2. Diminution significative de la densité en récepteur β -adrénergique chez des patients septique (S) et non septique avec administration de catécholamines (NS) comparativement à un groupe de sujets sains (HC). D'après G. Bernardin et al. (68)

1.3.6 Stress oxydatif, stress nitrosatif et dysfonction mitochondriale

a. Dysfonction mitochondriale

Le cœur est un organe dont la consommation d'énergie est élevée afin de maintenir son activité mécanique. Cette énergie est fournie en très grande majorité par la déphosphorylation de l'adénosine triphosphate (ATP). Ce nucléotide est produit dans les mitochondries (qui représentent environ 40% du volume des cardiomyocytes) par phosphorylation oxydative via une chaîne de transport d'électrons (chaîne respiratoire) correspondant à 4 complexes enzymatiques (I, II, III et IV), l'ubiquinone et le cytochrome C. La mitochondrie joue également un rôle clé dans l'homéostasie calcique, l'apoptose, la thermorégulation, la production d'espèces réactives de l'oxygène et la signalisation cellulaire. (73–75). En 2002, l'équipe de Brealey *et al.* avait pu mettre en évidence le lien entre la dysfonction mitochondriale et la sévérité du choc septique. (74)

Plusieurs niveaux d'anomalies mitochondriales des cardiomyocytes peuvent être individualisés au cours du sepsis. Tout d'abord, il est aujourd'hui bien établi par de nombreux modèles expérimentaux que le sepsis entraîne des lésions mitochondriales structurelles. (76–81) Ces dommages structuraux comprennent des ballonnements des mitochondries, des inclusions de myélines, des anomalies de la matrice mitochondriale, des perturbations membranaires et des vacuoles internes. (73,82)

Plusieurs auteurs avaient également retrouvé des modifications pathologiques dans la mécanique mitochondriale. (73,79,83–90) Parmi ces dysfonctions, les plus souvent mentionnées sont :

- des phénomènes de découplage entre les complexes enzymatiques mitochondriaux.
- des altérations de l'état d'oxydoréduction (ratio entre nicotinamide adénine dinucléotide oxydé et réduit, NAD/NADH)
- une inhibition de l'activité des composants de la chaîne respiratoire.
- une diminution de la consommation en O₂ par la mitochondrie.
- des modifications du potentiel membranaire assurant le gradient de proton nécessaire à la phosphorylation de l'ADP en ATP.
- une augmentation de la perméabilité membranaire mitochondriale.

Certains auteurs ont également pu mettre en évidence une association entre dysfonction mitochondriale et dysfonction cardiaque. (79,84,89,90)

Au total, l'atteinte de la structure, du fonctionnement ou de l'homéostasie acido-basique de la mitochondrie entraîne à terme un défaut de production en ATP pouvant entraîner un déficit bioénergétique lui-même responsable, en partie, de la dysfonction cardiaque induite par le sepsis. (73,82,91)

b. Stress oxydatif

La production d'espèces réactives de l'oxygène (*reactiv oxygen species*, ROS) tels que les anions superoxydes ou le peroxyde d'hydrogène est un phénomène physiologique impliqué entre autres dans la signalisation cellulaire. Les principales sources de production de ROS sont la fuite d'électron de la chaîne respiratoire mitochondriale et l'activité de l'enzyme NADPH oxydase cytosolique. (73,92) Au cours du sepsis, l'atteinte mitochondriale peut être responsable d'une accumulation de ROS (notamment par l'atteinte de la chaîne respiratoire) dépassant les capacités de compensation des systèmes anti-oxydants mitochondriaux tels que la superoxyde dismutase 2 (SOD2) ou la peroxyde réductase. (92) Certaines études ont pu montrer un effet bénéfique de la surexpression de ces enzymes sur la fonction myocardique de la souris dans le cadre de la cardiomyopathie diabétique ou après infarctus du myocarde. (93,94) L'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène conduit à des dommages moléculaires mitochondriaux notamment par altération de la fonction de la cardiolipine. Il s'agit d'une molécule membranaire mitochondriale responsable du maintien de l'architecture de la chaîne respiratoire par régulation de la fonction du cytochrome c. (73,95,96) Le peptide SS-31 est un ligand spécifique de la cardiolipine orientant sa fonction vers la phosphorylation oxydative. Expérimentalement, son utilisation chez la souris en choc toxique a pu montrer une amélioration des différentes dysfonctions d'organes dont la dysfonction cardiaque. (97,98)

Enfin, la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène peut également altérer les flux ioniques sodique et calcique participant ainsi à la dysfonction cardiaque. (99,100)

c. Stress nitrosatif

L'oxyde nitrique (NO) est une molécule messagère impliquée dans de nombreuses voies métaboliques (neurotransmission, tonus vasculaire, etc.). Chez les mammifères, sa production est médiée par une famille d'enzymes : les NO synthases. Au nombre de 3 isotypes, ces enzymes comprennent la NO synthase neuronale (nNOS ou NOS-1), la NO synthase inductible (iNOS ou NOS-2) et la NO synthase de l'endothélium dite "constitutionnelle" (eNOS, cNOS ou NOS-3). Les 3 isotypes sont exprimés au niveau du cardiomyocytes. (101–103)

Au cours du sepsis, la surproduction d'oxyde nitrique par les NO synthases pourrait jouer un rôle dans la dépression myocardique par désensibilisation des myofilaments au calcium via l'activation de la guanosine monophosphate cyclique (GMPc). (103–105) De plus, les ions superoxydes produits réagissent avec l'oxyde nitrique en produisant du peroxydinitrite selon la formule : $O_2^- \cdot + NO \cdot \rightarrow ONOO^-$. (106) Or le peroxydinitrite est connu pour son haut pouvoir oxydatif sur l'ADN et ses propriétés cytotoxiques. Il est un puissant activateur de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), une enzyme réparatrice de l'ADN impliquée dans la mort cellulaire en situation de stress oxydatif intense. (107) Soriano *et al.* ont pu mettre en évidence une corrélation entre taux d'activation de la PARP et dysfonction cardiaque au cours du sepsis. (108)

1.3.7 Anomalie du transport calcique

a. Bases physiologiques

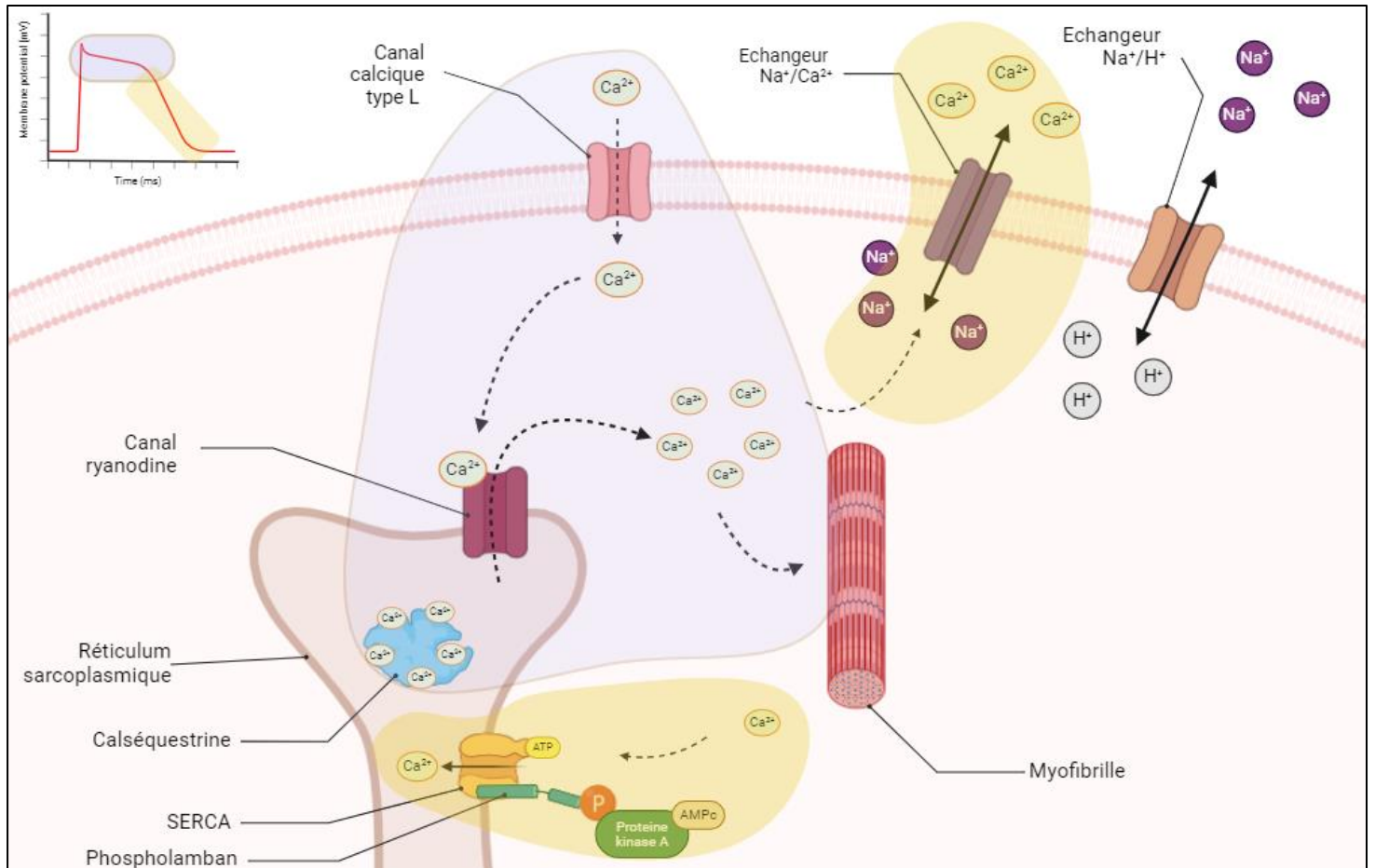


Figure 3. Physiologie du transport calcique au cours d'un cycle cardiaque

Le *primum movens* de l'excitation myocardique est lié au passage de calcium par les canaux calcique de type L lors de l'arrivée d'un potentiel d'action au niveau des tubules T (invaginations membranaires contenant le réticulum sarcoplasmique). Ce flux calcique est trop faible pour déclencher la contraction de la cellule. Cependant, les récepteurs à la ryanodine de type 2 (RyR2), regroupés en cluster sur la membrane du réticulum sarcoplasmique, sont en étroite interaction avec les canaux calciques de type L. La stimulation des RyR2 par ce flux calcique va entraîner la libération du calcium stocké par les

calséquestrines dans le réticulum sarcoplasmique vers le cytosol. Ce phénomène se nomme « libération du calcium induite par le calcium » (*Calcium-Induced Calcium Release, CIRC*).

Le calcium libéré va pouvoir se fixer sur le complexe des troponines via la troponine C. Ceci permet la formation de ponts entre filaments d'actine et de myosine. À chaque cycle contractile, de l'ATP est hydrolysée en ADP par une ATPase selon la formule : $ATP + H_2O \rightarrow ADP + P_{h\text{inorganique}} + H^+ + \text{énergie}$. L'énergie fournie par l'hydrolyse de l'ATP permet le fléchissement de la tête de myosine qui se déplace d'environ 5 à 10 nm le long du filament d'actine permettant ainsi la contraction cellulaire. (109)

La relaxation cellulaire est principalement médiée par :

- la SERCA (*sarcoplasmic-endoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase*) qui pompe le calcium vers le réticulum sarcoplasmique. Cette macromolécule est régulée, en partie, par la phosphorylation du phospholamban qui augmente l'affinité de la SERCA au calcium. Réciproquement, la déphosphorylation du phospholamban diminue l'affinité de la SERCA au calcium. (110)
- l'échangeur membranaire Na^+ / Ca^{2+} qui fait sortir le calcium hors de la cellule. (111,112)

b. Effet du sepsis sur la physiologie cellulaire

Plusieurs modèles expérimentaux *in vivo* de chocs endotoxiniques ont pu montrer une diminution de l'influx calcique à travers les canaux calciques voltage dépendants de type L. (113,114) Le transit calcique intracellulaire responsable de la contraction du cardiomyocyte est également altéré. Cette altération est principalement liée à un phénomène de fuite de

calcium depuis le réticulum sarcoplasmique vers le cytosol. A travers plusieurs études animales en condition de sepsis (115–119), il a été montré que :

- la probabilité d'ouverture des canaux ryanodine de type 2 était diminuée
- Les fonctions et les interactions entre la SERCA et le phospholamban, sa protéine régulatrice, étaient altérées.

Une atteinte de l'appareil myofibrillaire est aussi décrite avec :

- une diminution de la sensibilité des myofilaments au calcium. (120)
- des modifications de l'état de phosphorylation des molécules de troponines. (105,121)
- des anomalies structurales des myofibrilles. (122)

Ceci aboutit à un phénomène de « paralysie » cellulaire avec diminution de l'amplitude de contraction en systole par diminution du transit calcique et un défaut de relaxation en diastole par absence de recapture du calcium par la SERCA. Ce phénomène est probablement amplifié par l'acidose métabolique et la dysoxie tissulaire qui sont fréquemment associées au choc septique. (123,124)

1.3.8 Inflammation

La réponse inflammatoire (immunité innée) est au cœur de la genèse de la cardiomyopathie septique et du choc septique en général. Les agents pathogènes (bactéries, virus, parasites) sont porteurs de motifs moléculaires (Pathogen Associated Molecular Patterns, PAMPs) reconnus par des récepteurs membranaires : les Toll Like Receptor (TLR). (125–127) Ces récepteurs, qui comportent 10 isoformes chez l'humain (TLR 1 à 10), sont situés sur différents types de cellules spécialisées de l'inflammation (macrophage, cellules dendritiques, lymphocytes) mais également dans d'autres types de cellules comme les cardiomyocytes.

(128,129) Leur activation déclenche une cascade intracellulaire entraînant l'accumulation d'un facteur de transcription dans le noyau cellulaire : le facteur nucléaire kappa B (NF-κB). Ceci entraîne la transcription de gènes codant pour des protéines de l'inflammation : cytokines (IL-1, TNF-α), chemokines, molécules d'adhésion cellulaire, facteurs de la coagulation, etc. (130) Plusieurs voies de l'inflammation ont pu être impliquées dans la dysfonction myocardique au cours du sepsis.

Tout d'abord nous avons vu précédemment que les cytokines pro-inflammatoires avec avaient une activité dépressive sur le myocarde. (39–41)

De plus, l'activation du complément, par la formation de complexes antigènes-anticorps ou par les PAMPs (voies principale et alternatives), aboutit à la formation de produits du complément chargés de l'opsonisation des pathogènes et de l'activation de la phagocytose. (131) Parmi ces produits de complément, le C5a est particulièrement pro-inflammatoire. L'équipe de Niederbichle *et al.* avait montré *in vitro* et *in vivo* l'impact significatif de la voie du C5a et de son récepteur sur la fonction contractile cardiaque du rat. (132) D'autres médiateurs pro-inflammatoires ont pu également être imputés dans la dysfonction cardiaque liée au sepsis comme les protéines High Mobility Group Box 1 (HMGB-1) issues de l'apoptose cellulaire. (118)

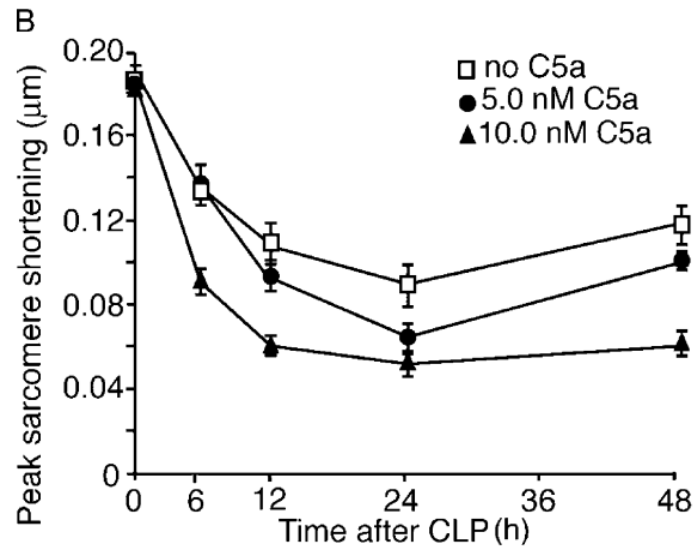


Figure 4. Diminution de la réponse contractile des cardiomyocytes de rat à l'exposition en dose croissante de C5a. D'après Niederbichle et al. (132)

1.4 Pronostic de la cardiomyopathie septique

Il est difficile d'établir une implication pronostic fiable en l'absence de définition consensuelle de celle-ci.

1.4.1 Paramètres échographiques

a. Définitions

MAPSE	Mesure du mouvement longitudinal de l'anneau mitral, généralement en position latérale, en mode temps-mouvement. Il n'existe pas de consensus sur une valeur seuil pathologique mais une valeur supérieure à 12 mm est rarement associée à une dysfonction systolique gauche. (133–136)
TAPSE	Mesure du mouvement longitudinal de l'anneau tricuspide, généralement en position latérale, en mode temps-mouvement. Une valeur inférieure à 16 mm fait évoquer une dysfonction ventriculaire droite. (133,137,138)

FEVG	Rapport entre volume d'éjection systolique et volume télédiastolique du ventricule gauche (VES/VTD). Estimée visuellement ou par méthode de Simpson par mesure des surfaces systolique et diastolique du ventricule gauche. Des valeurs de FEVG inférieures à 40-50% sont considérées comme anormalement basses. (139,140)
LV-GLS	Mesure issue du speckle tracking (littéralement « suivi des tâches ») qui permet de suivre les interférences échographiques du parenchyme myocardique pour en déduire un ratio de déformation entre la systole et la diastole. Il a l'avantage de s'affranchir des problèmes d'angulation contrairement au doppler. Exprimé en valeur négative, un LV-GLS supérieur à - 13% peut être considéré comme anormal. (141,142)
Doppler tissulaire mitral	Étude de la vitesse de l'anneau mitral en un point choisi. Permet la mesure de la vitesse de l'onde S' qui est un reflet de la fonction ventriculaire systolique gauche et de l'onde e' qui est un reflet de la fonction diastolique ventriculaire gauche notamment par le rapport E/e'.
Doppler tissulaire tricuspide	Permet la mesure de la vitesse de l'anneau tricuspide, habituellement en position latérale, en un point choisi en mode doppler tissulaire. Une valeur inférieure à 10 cm/s fait évoquer une dysfonction ventriculaire droite. (138)
Vélocité de l'insuffisance tricuspide	Mesure de la vitesse maximale de la régurgitation tricuspide en doppler continu. Permet l'estimation des pression artérielle pulmonaire systolique par la formule de Bernoulli simplifiée $PAPs = 4 \times (VmaxIT)^2 + POD$ Une valeur de PAPs supérieur à 35-40 mmHg fait suspecter une hypertension pulmonaire. (138)
Temps d'accélération pulmonaire	Temps pour atteindre la vitesse maximale du flux trans-pulmonaire en doppler pulsé en position sous-pulmonaire. Une valeur inférieure à 90 ms est évocatrice d'une hypertension pulmonaire. (143)

b. Utilisation pronostique

Plusieurs marqueurs échographiques ont pu être étudiés comme marqueurs prédictifs de mortalité chez les patients septiques. Tout d'abord, il apparaît clair à travers 2 méta-analyses récentes que la fraction d'éjection et les modifications volumétriques du ventricule gauche sont de mauvais marqueurs pronostiques de mortalité. (144–146) L'étirement longitudinal du ventricule gauche (*Left Ventricular Global Longitudinal Strain*, LV-GLS) semble plus sensible et

spécifique que la FEVG pour prédire la mortalité. (147) Dans une cohorte multicentrique, Chang *et al.* ont montré qu'un GLS supérieur à -13% était un marqueur indépendant de mortalité en unité de soins intensifs. (142)

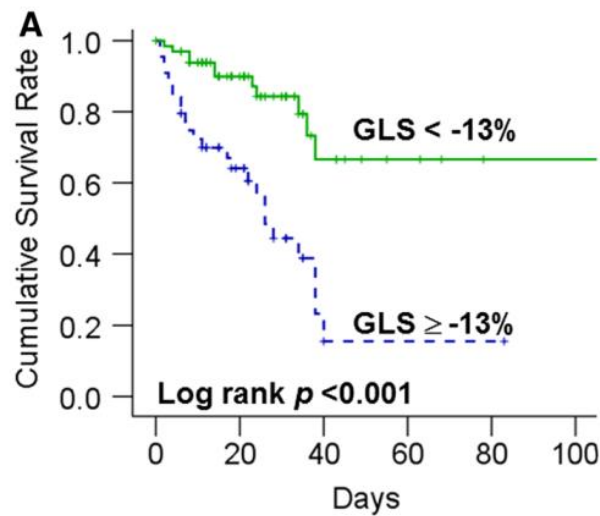


Figure 5. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur la mortalité en réanimation en fonction du LV-GLS. D'après Chang et al. (142)

Cependant, il est important de noter que plusieurs auteurs ayant utilisé le LV-GLS comme marqueur de mortalité n'ont pas pu montrer de différence entre survivants et non survivants. (31,148) De plus, comme dit antérieurement, la réalisation du GLS est limitée par sa faisabilité en pratique clinique compte tenu du besoin de coupes de haute qualité pour obtenir des valeurs fiables.

Il existe peu de données dans la littérature sur le MAPSE dans le contexte du choc septique. Cependant, dans ces études (rétrospectives ou de cohortes de faibles effectifs), ce marqueur semble être intéressant en termes de prédiction de mortalité et de faisabilité au lit du malade. (149–151)

En 2021, dans leur méta-analyse, Sanfilippo *et al.* ont montré qu'il n'y avait aucune différence entre survivants et non survivants lorsque la vélocité de l'onde S' mitrale (médiale, latérale ou moyennée) était utilisée comme marqueur pronostic de mortalité. (146)

L'atteinte de la fonction diastolique du ventricule gauche semble également être associée à une mortalité accrue. En effet, plusieurs études, dont une méta-analyse, ont trouvé une forte association entre mortalité et diminution de la vélocité de l'onde e' mitrale (ou augmentation du rapport entre l'onde E mitrale et l'onde e'). (152–155)

Enfin, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'association entre mortalité et dysfonction droite au cours du sepsis. (27,33,34,156) Cependant, bien que ces études suggèrent une relation entre mortalité et défaillance droite, l'hétérogénéité des paramètres échographiques utilisés (TAPSE, vélocité de l'onde S' à l'anneau tricuspide en doppler tissulaire, fraction de raccourcissement du ventricule droit, fraction d'éjection du ventricule droit, etc.) rend l'interprétation de ces résultats difficile.

1.4.2 Biomarqueurs

a. Troponines cardiaques

Les troponines cardiaques sont au nombre de 3 (C, I et T). Situées sur le filament d'actine, elles forment un complexe moléculaire impliqué dans le couplage excitation-contraction (109,157–159) :

- La troponine T fait le lien entre le complexe moléculaire et la tropomyosine qui masque les sites d'interactions entre l'actine et la myosine.

- La troponine I a une action inhibitrice sur les interactions entre filaments d'actine et de myosine en diastole.
- La troponine C fixe le calcium libéré en systole et entraîne un changement conformationnel du complexe. Ce changement de conformation lève l'inhibition de la troponine I, déplace la tropomyosine ce qui libère les sites d'interactions de l'actine avec la myosine permettant ainsi la formation des ponts actine-myosine et la contraction.

Dans la majorité des cas, une concentration en troponine élevée dans le sérum est le reflet de dommages cardiomyocytaires. (159) Les sources de ces dommages sont variables : ischémie myocardique, contusion cardiaque, sepsis, etc. (160,161) Plusieurs études ont pu mettre en évidence une association entre taux de troponine élevés et mortalité chez les patients en sepsis. (162–164). À ce jour, il est cependant difficile de savoir si ces taux de troponine élevés au cours du sepsis sont associés à la dysfonction cardiaque liée au sepsis. (165–167)

b . Peptide cérébral natriurétique (BNP)

Le BNP (Brain Natriuretic Peptid) est une hormone de 17 acides aminés appartenant au groupe des peptides natriurétiques qui comprend également les peptides natriurétiques atrial et de type C. Il est stocké sous forme de pro-hormone (pro-BNP) dans les atriums et les ventricules. Lorsque le myocarde subit une augmentation de ses contraintes pariétales (comme lors d'une hypervolémie ou d'une dilatation ventriculaire par défaillance mécanique), le pro-BNP est clivé en BNP et sa transcription est augmentée. Une fois dans la circulation sanguine, le BNP a pour effet de diminuer la postcharge ventriculaire gauche en

induisant une natriurèse, en vasodilatant les vaisseaux et en inhibant le système rénine-angiotensine-aldostérone par inhibition de la synthèse d'aldostérone. (168,169) Il est aujourd'hui établi que l'élévation des taux de BNP sanguins est bien corrélée à la gravité de l'insuffisance cardiaque hors sepsis. (170)

Chez des patients en « sepsis sévère » et en choc septique, Charpentier *et al.* et Klouche *et al.* avaient mis en évidence une relation significative entre taux de BNP, dysfonction systolique ventriculaire gauche et mortalité. (171,172) Mc Lean *et al.* avait retrouvé des valeurs élevées de BNP sanguins chez les patients septiques indépendamment de la présence ou non d'une dysfonction ventriculaire gauche. (173) Du fait de la disparité des résultats, le rôle pronostique et diagnostique du BNP dans la dysfonction cardiaque liée au sepsis reste débattu.

2 - Matériel et méthode

2.1 Design de l'étude et patients

Le travail de recherche de cette thèse s'intègre dans le cadre d'un essai observationnel prospectif multicentrique européen (Sepsis in ICU-2) impliquant 4 services de soins intensifs en Suède (Linköping University Hospital et Jönköping University Hospital) et en France (Hôpital Européen Georges Pompidou - Paris et le Centre Hospitalo-Universitaire de Dijon).

Les données présentées sont celles issues de l'Hôpital Européen Georges Pompidou, de l'Hôpital Ryhov County à Jönköping et de l'Hôpital Universitaire de Linköping. Elles ont été recueillies de janvier 2022 à février 2024.

Les critères d'inclusions de l'étude étaient : patients de plus de 18 ans, admis depuis moins de 12 heures dans un service de réanimation (incluant la salle de déchocage en SSPI) et présentant les critères de choc septique selon la définition du sepsis du 3ème consensus international - Sepsis 3. (1)

Les critères de non-inclusion étaient la présence d'un syndrome coronarien aigu, une espérance de vie inférieure à 24h et le refus de consentement du patient.

L'étude a été approuvée par le Comité de Protection des Personnes Est-1 (Dossier 21.02984.000034 – ID RCB : 2021-A02403-38). Le consentement du patient était obtenu à

l'inclusion lorsque celui-ci était en état de consentir à l'étude. Dans le cas contraire, le consentement était obtenu auprès de la personne de confiance ou après le réveil du patient. Une note d'information était également remise au patient lors du recueil du consentement. L'étude a été menée en accord avec les guidelines STROBES (174).

2.2 Protocole d'étude

Après inclusion, les paramètres hémodynamiques ont été recueillis au cours des premières 24h, au 3^{ème} jour et au 7^{ème} jour ou jusqu'à la sortie du service de réanimation si celle-ci survenait avant J7. Une échographie transthoracique était réalisée au lit du malade à l'inclusion puis entre le 3^{ème} et le 5^{ème} jour puis entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour. Les dosages des marqueurs biochimiques (troponines et NT-proBNP) étaient laissés à la discrétion du praticien en charge du malade. Ils étaient recueillis à J1, J3 et J7 lorsqu'ils avaient été dosés.

2.3 Paramètres mesurés

2.3.1 Paramètres recueillis à l'admission

L'âge, le sexe, la taille et le poids du patient étaient recueillis. Les scores pronostiques SAPS-III (175) et SOFA (176,177) étaient calculés ainsi que le score de fragilité clinique (178). Les antécédents suivants étaient recherchés : coronaropathie, insuffisance cardiaque congestive, diabète insulino-dépendant, insuffisance rénale chronique (définie par une créatininémie basale supérieure à 177 $\mu\text{mol/L}$), accident vasculaire cérébral ou accident ischémique

transitoire, dyslipidémie, hypertension artérielle, fibrillation atriale, cancer métastatique, asthme et/ou bronchopneumopathie chronique obstructive et cirrhose.

La prise d'antiagrégants plaquettaires, de statines, de bêta-bloquants, d'inhibiteurs calciques, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine 2 ou de diurétiques était recherchée.

Un électrocardiogramme était systématiquement réalisé à l'admission pour vérifier l'absence de syndrome coronaire aigu avec sus-décalage du segment ST.

D'un point de vue biologique, l'hémoglobinémie, la créatininémie et la lactatémie étaient collectées à l'inclusion.

Le type d'admission du patient en choc (médicale ou chirurgicale) était défini et la porte d'entrée présumée du sepsis était précisée (sus ou sous mésocolique, urinaire, gynécologique, cardiaque, etc.).

L'utilisation de vasopresseurs tels que la noradrénaline, l'adrénaline, la phényléphrine ou la vasopressine et l'utilisation d'inotropes tels que la dobutamine, le levosimendan ou la milrinone était recherchée. Le *vasopressor inotropic score (VIS)* (179) était calculé par la formule suivante :

$$\begin{aligned} VIS = & \text{dose de dopamine } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + \\ & \text{dose de dobutamine } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + \\ & 100 \times \text{dose d'adrénaline } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + \\ & 10 \times \text{dose de milrinone } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) + \\ & 10\,000 \times \text{dose de vasopressine } (\text{U}/\text{kg}/\text{min}) + \\ & 100 \times \text{dose de noradrénaline } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \end{aligned}$$

L'utilisation de corticoïdes dont l'indication était le choc septique était également recueillie. Enfin, au niveau respiratoire, ont été recueillis la présence d'une ventilation mécanique et le niveau de pression expiratoire positive.

2.3.2 Paramètres hémodynamiques

A J1, J3 et J7 étaient recueillis sur les données horaires des 24 heures : la fréquence cardiaque maximale et minimale ainsi que les pressions artérielles systolique et moyenne maximales et minimales. La pression artérielle diastolique était recueillie ponctuellement au moment des échocardiographies.

Si un monitoring hémodynamique était mis en place par l'équipe médicale en charge du patient, l'index cardiaque et la résistance vasculaire systémique indexée (maximum et minimum) étaient récupérés. Les résistances vasculaires systémiques indexées étaient calculées par la formule : $SVRI = [(MAP - CVP) \times 79.92] \div CI$.

2.3.3 Paramètres échographiques

Trois échocardiographies transthoraciques étaient prévues au cours du suivi du patient en réanimation. La première à l'inclusion (J1), la seconde entre le 3ème et le 5ème jour et la dernière entre le 7ème et le 10ème jour. Les constantes suivantes étaient recueillies au moment de l'échographie : rythme cardiaque (sinusal, fibrillation atriale, ou autres troubles du rythme), fréquence cardiaque, pressions artérielles (systolique, diastolique et moyenne).

Chaque échocardiographie comportait la réalisation d'une coupe apicale en 2, 4 et 5 cavités, d'une coupe parasternale grand axe et petit axe et d'une coupe sous-xyphoïdienne ou transhépatique pour l'évaluation de la veine cave inférieure. L'échographie transthoracique était systématiquement réalisée avec un enregistrement simultané de l'électrocardiogramme. L'acquisition des boucles vidéo était paramétrée pour enregistrer 3 cycles cardiaques en cas de rythme sinusal ou de 5 cycles en cas d'arythmie. Chaque paramètre étudié était mesuré 3 fois puis moyenné pour diminuer les biais de mesures.

Les paramètres mesurés comprenaient :

- le diamètre télédiastolique du ventricule gauche (DTDVG, mm),
- la surface télédiastolique du ventricule gauche (STDVG, cm²),
- la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG, %) mesurée par méthode de Simpson,
- les vitesses de déplacement de l'anneau mitral en médial et latéral par doppler tissulaire (cm/s). Les vitesses médiale et latérale étaient par la suite moyennées.
- l'excursion systolique de l'anneau mitral en mode temps-mouvement (MAPSE, Mitral Annular Plane Systolic Excursion, mm),
- l'intégrale temps-vitesse (ITV, cm)
- le Global Longitudinal Strain (GLS, %) si l'échogénicité le permettait.
- les vitesses maximales des ondes E et A mitrales (cm/s),
- la vitesse maximale de l'onde e' en doppler tissulaire à l'anneau mitral (cm/s)
- la surface auriculaire gauche en télésystole (cm²)
- le diamètre télédiastolique du ventricule droit (DTDVD, cm²),
- le ratio entre surface télédiastolique du ventricule droit et gauche (STDVD/STDVG, %),

- l'excursion systolique de l'anneau tricuspide (latéral) en mode temps-mouvement (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion, TAPSE, mm),
- la vitesse de déplacement de l'anneau tricuspide (latéral) en doppler tissulaire (onde S, cm/s),
- la pression artérielle pulmonaire systolique ($PAPs = \text{gradient de pression} + POD$, mmHg) calculée avec la vitesse maximale (cm/s) de l'insuffisance tricuspide par la formule de Bernoulli simplifiée,
- le temps d'accélération pulmonaire (TAP, ms),

2.3.4 Paramètres à la sortie du patient de réanimation

La survenue des événements suivants a été recueillie à la sortie de réanimation (ou lors du décès du patient si celui-ci survenait en cours d'hospitalisation en réanimation) :

- infarctus du myocarde,
- arythmie,
- arrêt cardiaque non fatal
- pneumopathie acquise sous ventilation mécanique,
- syndrome de détresse respiratoire aigu,
- insuffisance rénale et son grade KDIGO (180),
- décès du patient en réanimation.

Enfin, nous avons collecté les données microbiologiques de chaque patient : type de prélèvement et germes identifiés.

2.3.5 Paramètres à J30

Au 30ème jour nous avons recueilli le nombre de jours passés sous ventilation mécanique, le nombre de jours sous épuration extra-rénale ainsi que le nombre de jours avec utilisation de vasopresseurs. Le décès du patient était notifié si celui-ci était survenu dans les 30 jours.

2.4 Matériel utilisé

Les outils de monitoring hémodynamiques étaient laissés au libre choix du praticien en charge du patient. Nous avons utilisé le monitoring du débit cardiaque par analyse de l'onde de pouls (FloTrac[®], Edwards Lifesciences ou PICCO[®], Pulsion Medical Systems) ou par Doppler transoesophagiens (CardioQ ODM+[®], Deltex). Les échographies étaient réalisées avec un appareil Affinity 70[®], Philips. Les paramètres hémodynamiques étaient informatisés automatiquement et consignés sur le logiciel IntelliSpace Critical Care and Anesthesia[®], Philips.

2.5 Analyse statistique

Nous avons testé si les données présentaient une distribution normale. Les données quantitatives continues étaient exprimées sous formes de moyennes avec déviations standards si la distribution était normale et sous formes de médianes avec interquartiles lorsque ce n'était pas le cas. Les variables catégorielles étaient exprimées en nombres et en pourcentages. Lorsqu'aucune analyse entre survivants et non survivants n'était réalisée, l'évolution dans le temps des paramètres hémodynamiques, biochimiques et échographiques

était testée par ANOVA sur mesures répétées à une voie en présence d'une distribution normale et par test de Kruskal-Wallis dans le cas contraire. De ce fait, les tests de comparaisons multiples étaient des tests de Dunn ou de Dunnett en fonction de la normalité des données. Ces tests n'étaient pas réalisés entre J3 et J7 pour éviter de multiplier les analyses statistiques. Dans les cas où une analyse entre survivants et non survivants était faite, un modèle mixte à deux facteurs était réalisé. Le risque d'inflation du risque α a été diminué par correction de Šidák. Des corrélations entre le MAPSE à J1 et le score SOFA, le SAPS 3, le score inotrope vasopresseur, le TAPSE et le taux de lactate sanguin à l'admission ont été recherchées par régression linéaire simple. Le résultat était exprimé par coefficient de corrélation de Pearson (R^2). Des courbes ROC ont été réalisées pour tester la capacité du MAPSE et du TAPSE latéraux à diagnostiquer la dysfonction cardiaque liée au sepsis définie par la présence d'un LV-GLS > - 13% associé à une troponine > à 45 ng/L. Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme significative. Le logiciel utilisé pour les analyses était GraphPad Prism© 10.2.3.

3 - Résultats

3.1 Population à l'étude

Entre janvier 2022 et février 2024, 100 patients ayant les critères d'inclusion ont été inclus sur 3 centres. 27 (27%) patients venaient de l'Hôpital Européen George Pompidou, 25 (25%) de l'Hôpital Ryhov County à Jönköping, et 48 (48%) de l'Hôpital Universitaire de Linköping. Les caractéristiques des patients à l'admission sont présentées dans la Table 1.

Paramètres cliniques n = 100	
Age (années)	72 [59 - 77]
Sexe féminin (%)	48 (48,0%)
Poids (kg)	81 [70 - 98]
IMC	28 [24 - 33]
SAPS III	67 [55 - 77]
SOFA	8 ± 3
Score de fragilité clinique	3 [2 - 4]
Comorbidités n = 100	
Coronaropathie	19 (19,0%)
Insuffisance cardiaque	15 (15,0%)
Diabète insulino-dépendant	14 (14,0%)
Insuffisance rénale chronique (créatininémie > 177 µmol/L)	8 (8,0%)
Accident vasculaire cérébral constitué ou transitoire	13 (13,0%)
Dyslipidémie	30 (30,0%)
Hypertension	59 (59,0%)
Fibrillation atriale	25 (25,0%)
Métastases	15 (15,0%)
Asthme/BPCO	14 (14,0%)
Cirrhose	2 (2,0%)
Traitements à l'arrivée n = 100	
Antiagrégants plaquettaires	21 (21%)
Statines	35 (35%)
Bétabloquants	38 (38%)

Inhibiteurs calciques	19 (19%)
IEC/ARA2	46 (46%)
Diurétiques	31 (31%)
Type d'entrée n = 100	
Médicale	50 (50,0%)
Chirurgicale planifiée	8 (8,0%)
Chirurgicale non planifiée	42 (42,0%)
Type de chirurgie n = 59	
Sus-mésocolique	7 (11,9%)
Sous-mésocolique	16 (27,1%)
Hépatobiliaire / pancréatique	4 (6,8%)
Tractus urologique (sauf rein)	12 (20,3%)
Gynécologique	0 (0%)
Rénale	0 (0%)
Cardiaque	1 (1,7%)
Thoracique	1 (1,7%)
Vasculaire	1 (1,7%)
Autres	11 (18,6%)
Non connues	6 (10,2%)
Paramètres biologiques n = 100	
Hémoglobine (g/dL)	10 [8,8 - 11,1]
Lactate (mmol/L)	3 [2,3 - 4,7]
Créatininémie (μmol/L)	150 [91 - 226]
Thérapeutiques n=100	
Hydrocortisone	58 (58%)
Score inotrope-vasopresseur	10 [4 - 18]
Ventilation mécanique	39 (39%)
PEP (cmH2O)	8 [7 - 12]

Table 1. Caractéristiques des patients à l'admission.

3.2 Paramètres hémodynamiques

Les données sur l'évolution des paramètres hémodynamiques au cours du temps sont présentées en Table 2. Les résultats des analyses entre survivants et non survivants sont présentés sur la Figure 6. Les valeurs médianes de la pression artérielle diastolique étaient

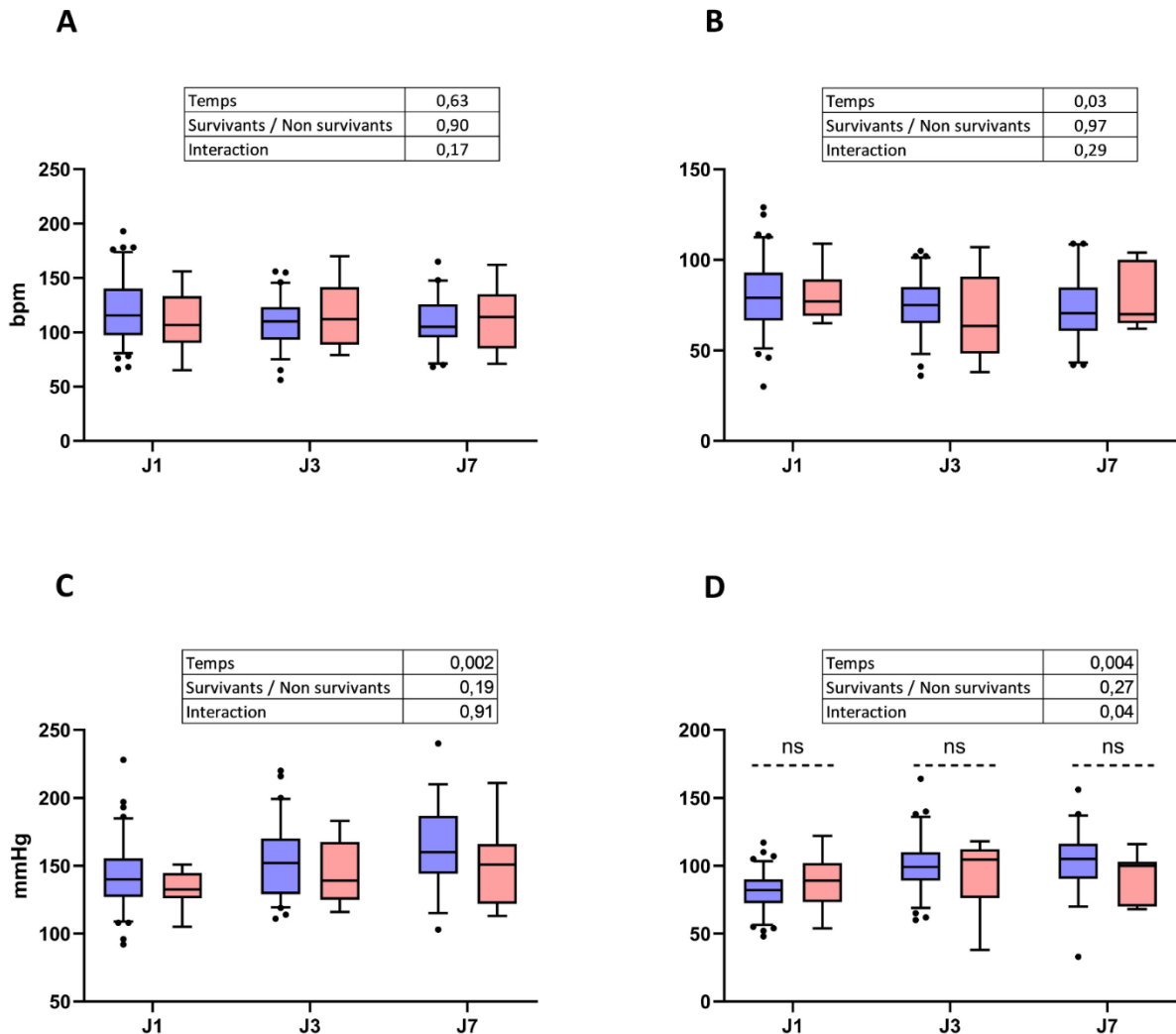
de 55 mmHg [48 – 61] (n= 97), 60 mmHg [50 – 67] (n = 64) et 61 mmHg [55 – 76] (n = 46) respectivement. Il existait une augmentation des valeurs de pression artérielle diastolique (p = 0.04) avec une différence entre J1 et J3 (p = 0.03) et entre J1 et J7 (p < 0.01). A J3 seulement, les valeurs de pressions artérielles diastoliques étaient plus élevées chez les patients survivants que chez les patients non survivants (62 mmHg [52 – 68] vs 50 mmHg [44 – 56], p = 0.003). Les pressions artérielles moyennes maximales et minimales des patients survivants étaient plus hautes que celles des patients non survivants (p = 0.03 et p = 0.04 respectivement). Il existait une interaction significative entre le groupe (survivants ou non) et le temps pour les valeurs minimales des pressions artérielles systolique et moyenne (p = 0.039 et p = 0.037 respectivement) mais sans différence entre les groupes survivants et non survivants spécifiquement à J1, J3 et J7 (p = 0.73, 0.92 et 0.54 et p = 0.99, 0.45 et 0.14 respectivement).

	Jour 1	Jour 3	Jour 7	p-value
Paramètres hémodynamiques				
Fréquence cardiaque maximale (bpm)	119 ± 27 (n = 100)	111 ± 23 (n = 76)	109 ± 24 (n = 51)	0,63
Fréquence cardiaque minimale (bpm)	78 [67 - 91] (n = 99)	74 [64 - 85] (n = 76)	70 [63 - 85] (n = 51)	0,03
Pression artérielle systolique maximale (mmHg)	139 [127 - 153] (n = 99)	151 [129 - 170] (n = 76)	160 [142 - 186] (n = 51)	0,002
Pression artérielle systolique minimale (mmHg)	82 [73 - 90] (n = 99)	100 [88 - 110] (n = 76)	104 [90 - 114] (n = 51)	0,004
Pression artérielle moyenne maximale (mmHg)	90 [82 - 101] (n = 99)	100 [87 - 111] (n = 76)	100 [91 - 121] (n = 51)	0,29
Pression artérielle moyenne minimale (mmHg)	56 [51 - 63] (n = 99)	65 [57 - 74] (n = 76)	66 [58 - 72] (n = 51)	0,04

Index cardiaque maximal (L/min/m ²)	4 [3,5 - 4,8] (n = 24)	4 [3,5 - 5] (n = 19)	4 [3,5 - 4,6] (n = 8)	0,99
Index cardiaque minimal (L/min/m ²)	2,6 [1,7 - 3,4] (n = 24)	2,7 [1,9 - 3,1] (n = 19)	2,8 [2 - 3,5] (n = 8)	0,96
Index de résistance vasculaire systémique maximal (dyn.s.cm ⁻⁵ .m ²)	1930 [1332 - 2793] (n = 20)	2170 [1649 - 2705] (n = 17)	1985 [1541 - 2595] (n = 8)	0,84
Index de résistance vasculaire systémique minimal (dyn.s.cm ⁻⁵ .m ²)	1045 [919 - 1300] (n = 20)	1100 [815 - 1347] (n = 17)	1230 [1091 - 1438] (n = 8)	0,36
Fonction systolique ventriculaire gauche				
FEVG Simson (%)	51 ± 15 (n = 75)	47 ± 12 (n = 56)	52 ± 11 (n = 40)	0,10
MAPSE latéral (mm)	10,1 [8 - 13] (n = 68)	11,2 [9,1 - 13,8] (n = 56)	13,2 [9,5 - 15,8] (n = 41)	0,004
LV - GLS (%)	- 12,3 ± 4,5 (n = 45)	-12,18 ± 4,5 (n = 24)	- 14,35 ± 4,4 (n = 17)	0,04
ITV sous-aortique (cm)	17,3 ± 5,7 (n = 25)	22,2 ± 6,4 (n = 24)	21,6 ± 5,4 (n = 22)	0,002
Onde S moyennée mitrale (cm/s)	8,4 [7,4 - 10,7] (n = 21)	10 [7,5 - 11,2] (n = 21)	11,4 [8,8 - 13,2] (n = 17)	0,053
Fonction diastolique ventriculaire gauche				
Onde A mitrale (cm/s)	75,8 [68,5 - 91] (n = 14)	78,6 [69,5 - 118] (n = 15)	93,1 [77,5 - 110,5] (n = 13)	0,21
Onde E mitrale (cm/s)	81,2 [62,9 - 103] (n = 23)	91,7 [75 - 106] (n = 23)	90,95 [76,4 - 116] (n = 20)	0,35
Onde e' latérale mitrale (cm/s)	10,7 ± 3 (n = 22)	12 ± 3,9 (n = 22)	12,6 ± 4,2 (n = 19)	0,24
Rapport E/A	0,9 [0,7 - 1] (n = 14)	1 [0,8 - 1,23] (n = 14)	0,9 [0,65 - 1,1] (n = 12)	0,42
Rapport E/e'	8,2 [6,1 - 9,9] (n = 22)	8,1 [6,2 - 11] (n = 22)	8 [6,2 - 9,2] (n = 19)	0,94
Surface télésystolique OG (cm ²)	20,3 [16,9 - 27,3] (n = 20)	19,7 [16,7 - 23] (n = 22)	16,8 [15,3 - 28] (n = 21)	0,72
Dimensions				
DTDVG (mm)	47,56 ± 7,8 (n = 25)	50,55 ± 6,5 (n = 23)	48,41 ± 6 (n = 21)	0,31
STDVG (cm ²)	26 [24,5 - 38,4] (n = 25)	31 [27,5 - 38,8] (n = 23)	29,85 [23,7 - 33,2] (n = 22)	0,61
DTDVD (mm)	39,04 ± 8,6 (n = 19)	43,21 ± 4,3 (n = 20)	41,59 ± 8,6 (n = 20)	0,22

Ratio STDVG/STDVD	0,71 ± 0,22 (n = 23)	0,71 ± 0,2 (n = 20)	0,69 ± 0,23 (n = 21)	0,95
Fonction ventriculaire droite				
TAPSE (mm)	20,2 ± 6,8 (n = 22)	21,3 ± 7,1 (n = 22)	21,9 ± 5,2 (n = 20)	0,24
Onde S latérale tricuspide (cm/s)	13,3 [11,4 - 17,5] (n = 18)	14,4 [12,2 - 20] (n = 21)	15,4 [13,5 - 18] (n = 17)	0,35
PAPs (mmHg)	26 [20 - 33,1] (n = 17)	27,6 [24,8 - 36] (n = 18)	27,5 [17,5 - 34,6] (n = 16)	0,52
TAP (ms)	97,1 ± 20,3 (n = 15)	89,6 ± 31,8 (n = 18)	78,3 ± 19,8 (n = 11)	0,19

Table 2. Evolution des paramètres hémodynamiques et échocardiographiques au cours du temps



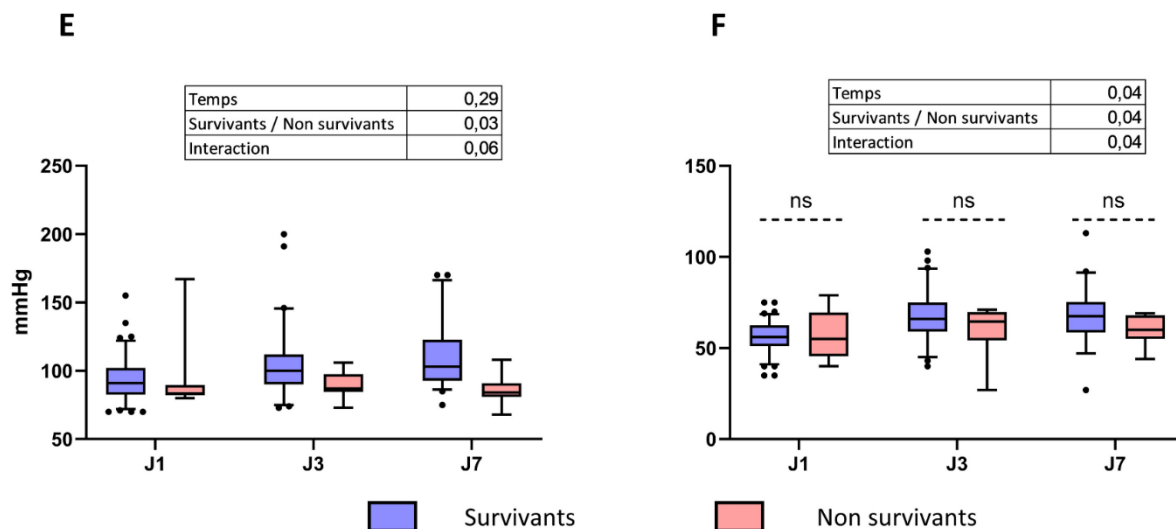


Figure 6. Evolution des paramètres hémodynamiques en fonction du statut survivant ou décédé

A : Fréquence cardiaque maximale B : Fréquence cardiaque minimale
 C : Pression artérielle systolique maximale D : Pression artérielle systolique minimale
 E : Pression artérielle moyenne maximale F : Pression artérielle moyenne minimale

ns : non significatif, bpm : battements par minute.

3.3 Paramètres échographiques

a. Fonction systolique ventriculaire gauche

Les données échographiques autres que la FEVG, le LV-GLS et le MAPSE latéral n'étaient disponibles que pour la cohorte parisienne de l'HEGP soit 27 patients. 36% (n = 27) des patients présentaient une FEVG altérée à l'inclusion. Il n'y avait pas de variation de la FEVG entre J1, J3 et J7 sur l'ensemble des patients (p = 0.114). La répartition des patients en fonction de la FEVG (> ou < à 45%), du MAPSE (> ou < à 8.5 mm), et de l'ITV sous-aortique (> ou < 14 cm) est présentée dans la Table 3. La FEVG des patients survivants n'était pas différente de celle des patients décédés à J1 (51% ± 15 vs 51% ± 12, p > 0.99), J3 (47% ± 12 vs 46% ± 15, p = 0.85) et J7 (51% ± 11 vs 53% ± 11, p = 0.67) respectivement.

	Jour 1	Jour 3	Jour 7
FEVG	n = 75	n = 56	n = 40
≤ 45%	27 (36%)	26 (46,4%)	10 (25%)
> 45 %	48 (64%)	30 (53,6%)	30 (75%)
MAPSE (latéral)	n = 69	n = 56	n = 41
≤ 8 mm	21 (30,4%)	9 (16,1%)	6 (14,6%)
> 8 mm	48 (69,6%)	47 (83,9%)	35 (85,4%)
ITV sous-aortique	n = 25	n = 24	n = 22
≤ 14 cm	7 (28%)	2 (8,3%)	2 (9,1%)
> 14 cm	18 (72%)	22 (91,7%)	20 (90,9%)

Table 3. Répartition des patients en fonction de la FEVG, du MAPSE latéral et de l'ITV sous aortique

Le MAPSE latéral augmentait au cours du temps ($p = 0.004$). Les comparaisons montraient une augmentation du MAPSE entre J1 et J7 ($p = 0.01$) mais pas entre J1 et J3 ($p = 0.46$). Il n'y avait pas non plus de différence entre le MAPSE des patients survivants et celui des patients décédés à J1 (10 mm [8 -13] vs 11 mm [8.4 – 15], $p = 0.5$), J3 (11mm [9 – 13.5] vs 13.8 mm [11.9 – 15.2], $p = 0.24$) et J7 (12.7 mm [9.1 – 15.5] vs 15.3 mm [10.6 -17.8], $p = 0.35$) respectivement.

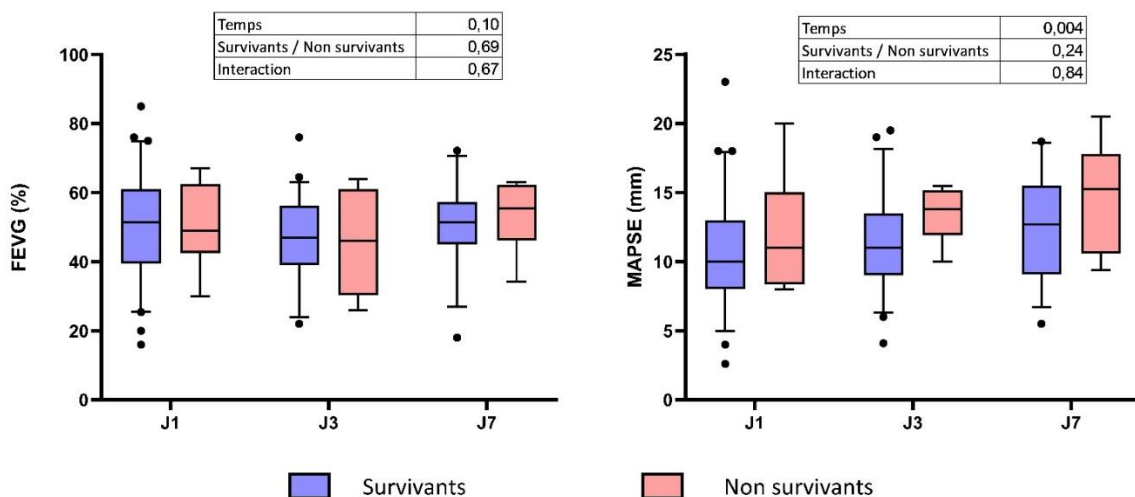


Figure 7. Comparaison de la FEVG et du MAPSE latéral en fonction du statut survivant ou décédé.

Il existait une faible corrélation ($R^2 = 0.07$, $p=0.031$) entre le MAPSE et le SAPS 3, mais pas avec le SOFA, la lactatémie ou le VIS à l'admission (Figure 8).

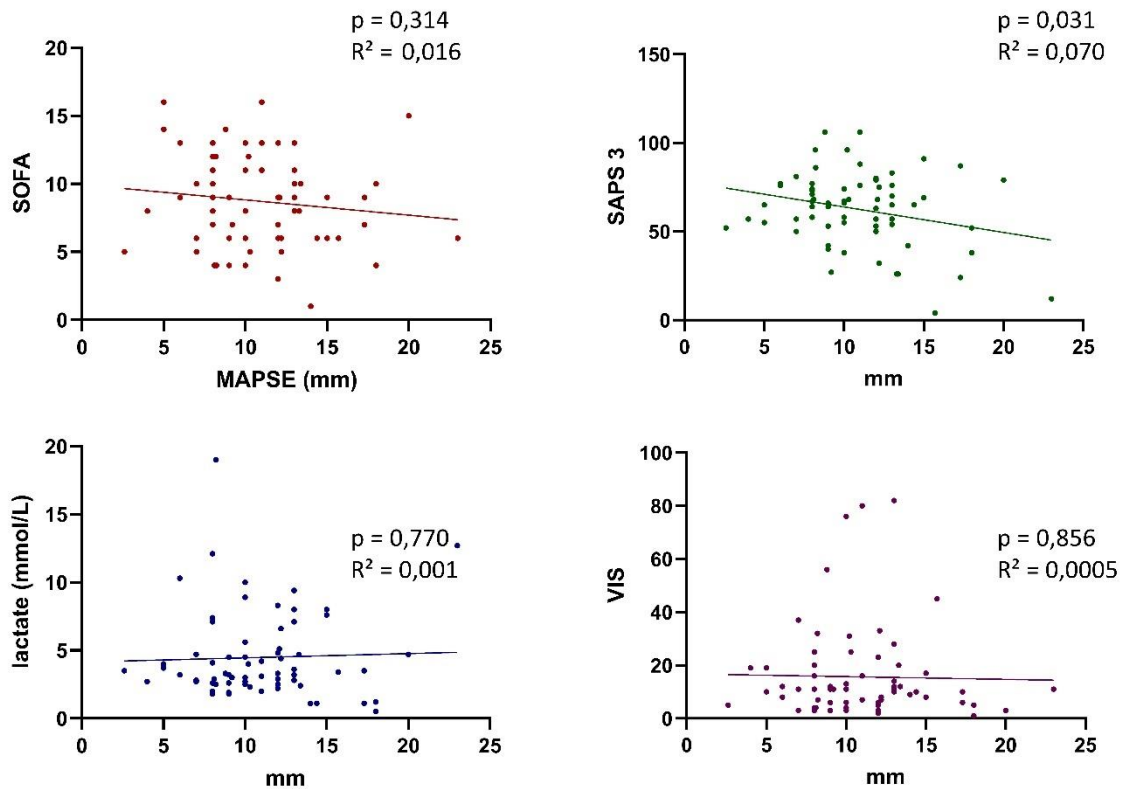


Figure 8 Corrélation entre le MAPSE à J1 et le SAPS III, le SOFA, la lactatémie et le score inotropes-vasopresseurs à l'admission

Pour une valeur seuil de 8.5 mm, le MAPSE latéral offrait une sensibilité de 64% [39 - 84%] et une spécificité de 89% [69 - 98%] pour diagnostiquer la dysfonction cardiaque liée au sepsis (définie par un LV-GLS > -13% et une troponine > 45 ng/L) (Figure 9).

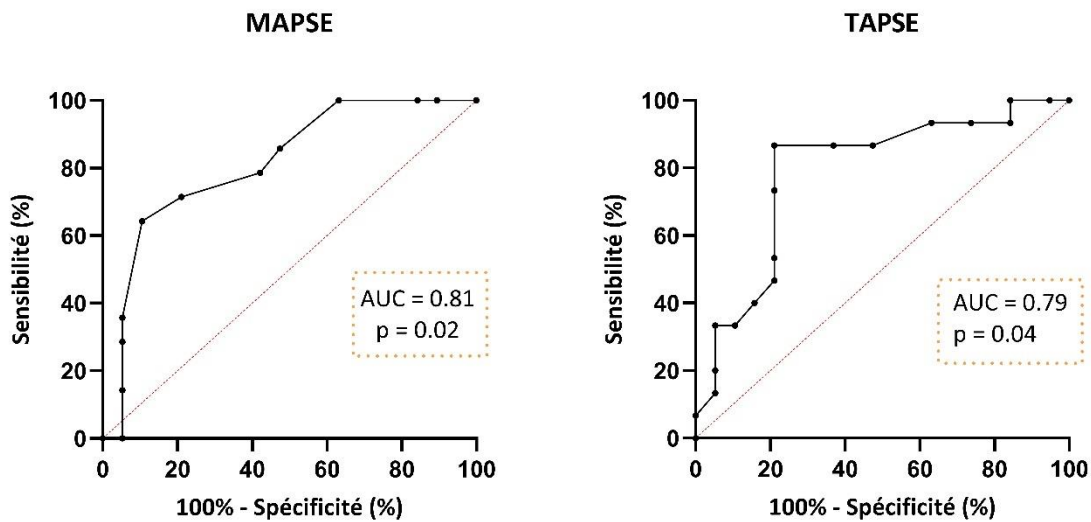


Figure 9. Courbes ROC caractérisant l'aptitude du MAPSE et du TAPSE latéraux à diagnostiquer la dysfonction cardiaque liée au sepsis

L'onde S mitrale moyennée ne variait pas au cours du temps ($p = 0.053$). Il n'y avait pas de différence entre les patients survivants et les patients décédés ($p = 0.93$). De plus, il n'y avait pas d'interaction entre le facteur temps et le statut survivant ou non ($p = 0.57$).

A l'admission, 28% ($n = 7$) des 27 patients de l'HEGP avaient une ITV inférieure à 14 cm. Les valeurs d'ITV sous-aortique augmentaient au cours du temps ($p = 0.002$) (Table 2). Les comparaisons montraient une augmentation entre J1 et J3 ($p < 0.01$) et entre J1 et J7 ($p = 0.03$). On ne retrouvait pas de différence significative entre les ITV des patients survivants et des patients décédés à J1 (17.5 cm \pm 5.9 vs 16.5 cm \pm 4.7, $p = 0.74$), à J3 (22.1 cm \pm 6.4 vs 22.6 cm \pm 7.4, $p = 0.88$) et J7 (21.1 cm \pm 5.2 vs 24 cm \pm 6.1, $p = 0.36$) respectivement.

Le LV-GLS moyen à l'admission était de - 12.3 % \pm 4. Sa valeur moyenne s'améliorait au cours du temps ($p = 0.04$). L'analyse entre survivants et non survivants n'a pas pu être réalisée du fait d'un manque de données dans le groupe des patients non survivants.

b. Fonction diastolique ventriculaire gauche

Nous n'avons retrouvé aucune variation dans le temps pour l'ensemble des paramètres diastoliques ventriculaires gauches. Les données sont présentées dans la Table 2. Les rapports entre les vitesses de l'onde E et A mitrales et entre l'onde E et l'onde e' mitrales étaient calculés à posteriori. L'ensemble des patients avait un rapport E/A < 2 et un rapport E/e' < 15 sur les 3 jours d'étude. Sur les 20 patients analysés à J1, 11 patients (55%) avaient une surface auriculaire gauche télésystolique supérieure à 20 cm². Les données manquantes de l'onde A étaient dues :

- à la présence d'une fibrillation atriale chez 6 (22.2%) patients à J1, 5 (18.5%) patients à J3 et 5 (18.5%) patients à J7.
- à la sortie du patient des soins intensifs pour 2 (7.4%) patients à J3 et 4 (14.8%) patients à J7.
- à une cause indéterminée pour 7 (25.9%), 5 (18.5%) et 5 (18.5%) des patients à J1, J3 et J7.

c. Dimensions

Aucune variation dans le temps des dimensions ventriculaires n'a pu être mise en évidence. Parmi les 25 patients à J1, 3 (12%) avaient un diamètre supérieur à 55 mm. Deux patients avaient un ratio supérieur à 1 à l'inclusion, 2 patients à J3 et 3 patients à J7. Les résultats sont présentés en Table 2.

d. Fonction ventriculaire droite

Le TAPSE latéral à J1 a été analysé pour les 100 patients de la cohorte principale. Les autres données étaient disponibles pour les 27 patients de Paris. Aucune variation dans le temps des paramètres échographiques ventriculaires droits n'a pu être mise en évidence. Ces données sont présentées en Table 2. Parmi les 22 patients échographiés à J1, 6 (27.3%) présentaient un TAPSE inférieur à 16 mm. La corrélation entre le MAPSE latéral et le TAPSE latéral à J1 est présentée en Figure 10.

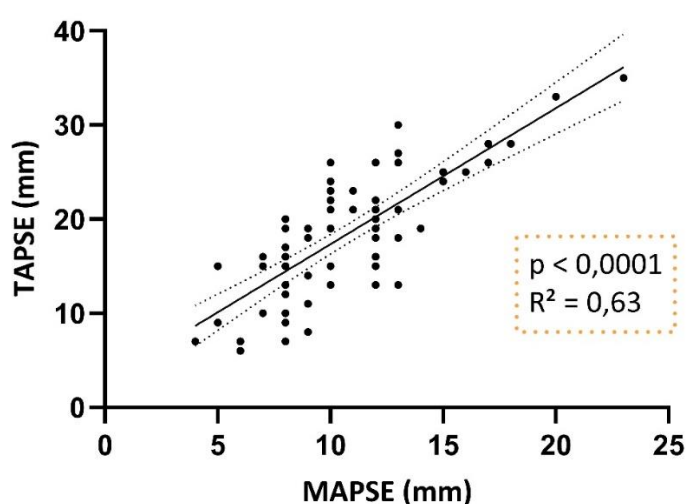


Figure 10. Corrélation entre le MAPSE latéral et le TAPSE latéral à l'admission

Un TAPSE latéral inférieur à 17 mm permettait de diagnostiquer une dysfonction cardiaque liée au sepsis (définie par un LV-GLS > -13% et une troponine > 45 ng/L) avec une sensibilité de 87% [62 – 98] et une spécificité de 79% [57 – 91] (Figure 9). Un seul patient avait une onde S' tricuspidale latérale inférieure à 10 cm.s⁻¹. Aucun patient n'avait une PAPs supérieure à 40 mmHg et 4 patients (23.5%) patients avaient une PAPs comprise entre 35 mmHg et 40 mmHg à l'admission.

3.4 Paramètres biochimiques

Les données sur la troponine I n'ont pas pu être analysées car une seule valeur était disponible à J7. Les valeurs médianes de troponine T à J1, J3 et J7 étaient de 41 ng/L [18 – 65], 34 ng/L [22 – 102] et 26 ng/L [20 – 48] respectivement. Celles du NT-proBNP à J1, J3 et J7 étaient de 3675 ng/L [1536 – 8444], 7968 ng/L [2158 – 15775] et 2733 ng/L [1200 – 8800] respectivement. Il n'y a pas de variation dans le temps de la troponine T ($p = 0.74$) ni du NT-proBNP ($p = 0.17$). Les comparaisons multiples et les comparaisons entre survivants et non survivants sont disponibles dans la Figure 11.

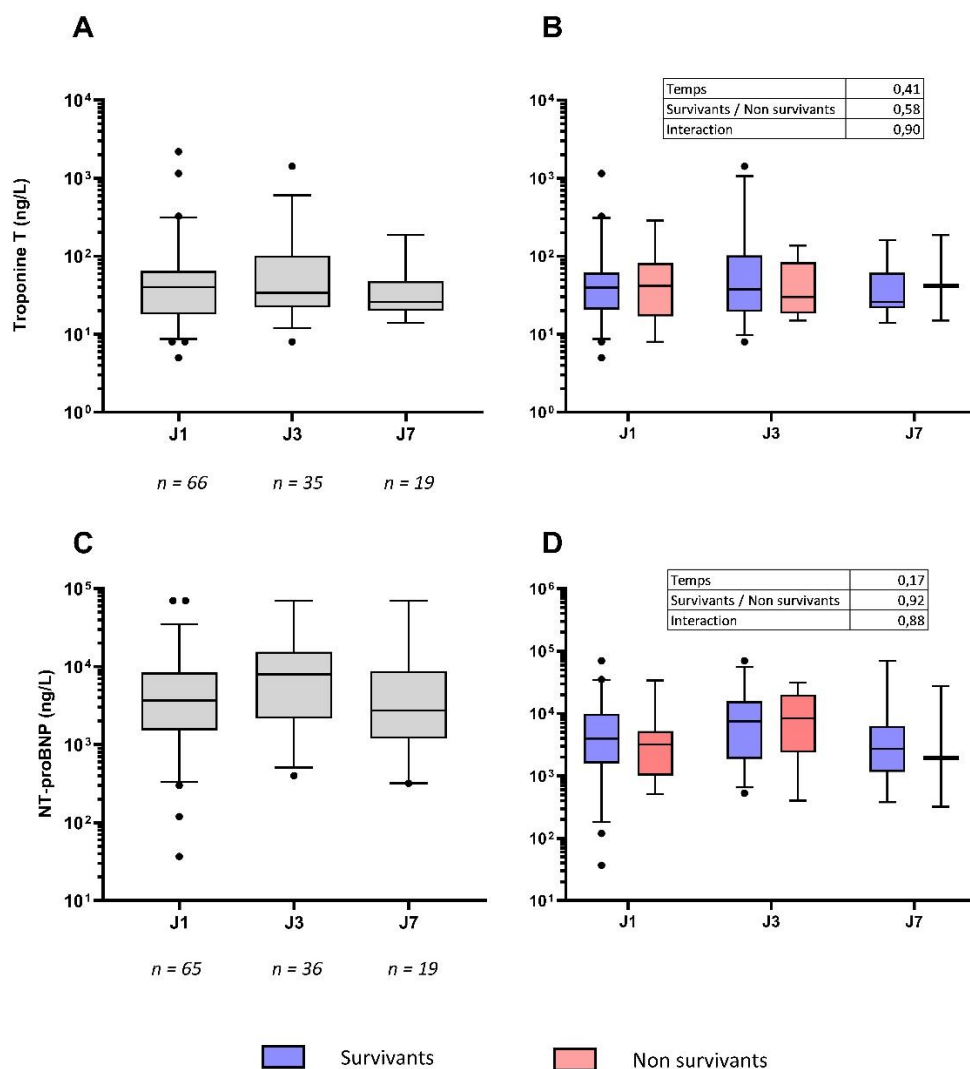


Figure 11. Évolution des marqueurs biochimiques au cours du temps.

A : troponine T ultrasensible.

B : troponine T ultrasensible en fonction de la mortalité en réanimation.

C : NT-proBNP

D : NT-proBNP en fonction de la mortalité en réanimation.

3.5 Données à J30 et à la sortie de réanimation

La mortalité à 30 jours était de 11% (n = 11). La mortalité en soins intensifs était de 10% (n = 10). Parmi les événements survenus en soins intensifs, l'insuffisance rénale aiguë était de loin le plus fréquent avec 70.8% (n = 68) suivi des arythmies cardiaques (22.9%) et du syndrome de détresse respiratoire aiguë (18.8%).

Les données bactériologiques présentées sont celles issues des 27 patients de l'HEGP. Sur les 27 patients, 23 (87%) avaient une documentation microbiologique de leur choc septique. Les germes les plus fréquemment retrouvés étaient l'*Escherichia coli* pour les bacilles à Gram négatif (21.2%) et les entérocoques pour les cocci à Gram positif (15.4%). De plus, les prélèvements étaient en majorité polymicrobiens (59.3%). Les données restantes sont disponibles sur la Table 4.

Données à J30	
Jours sans ventilateur n = 98, moyenne ± DS	21 ± 11
Jours sans catécholamines n = 98 moyenne ± DS	23 ± 10
Jours sans dialyse n = 99 moyenne ± DS	25 ± 10
Mortalité n = 100 (%)	11 (11,0%)
Survenue d'événements en soins intensifs	
Infarctus du myocarde n = 96 (%)	1 (1,0%)
Arythmie cardiaque n = 96 (%)	22 (22,9%)
Arrêt cardiaque non fatal n = 96 (%)	3 (3,1%)
Pneumopathie acquise sous ventilation mécanique n = 96 (%)	8 (8,3%)
SDRA n = 96 (%)	18 (18,8%)
IRA n = 96 (%)	68 (70,8%)
Grade KDIGO	2,3 ± 0,75
Germes (cohorte parisienne seulement)	
Cocci Gram +	
<i>Streptocoques</i>	6 (11,5%)
<i>Entérocoques</i>	8 (15,4%)
<i>Staphylocoques</i>	3 (6%)
Bacilles Gram -	
<i>E.Coli</i>	11 (21,2%)
<i>Enterobacter</i>	3 (5,8%)
<i>Klebsielle</i>	4 (7,7%)
<i>Citrobacter</i>	2 (3,8%)
Champignons	
Candida	5 (9,6%)
Polymicrobien	16 (59,3%)
Non documenté	4 (14,8%)

Table 4. Données cliniques au 30ème jour, survenue de complications et microbiologie

4 - Discussion

4.1 Analyse des résultats

Cette analyse montre qu'environ un tiers des patients admis pour choc septique présentait à l'échocardiographie une anomalie de fonction systolique gauche ou droite à l'admission. Aucune anomalie de fonction diastolique évaluée par le rapport E/A et le rapport E/e' n'a été retrouvée. Aucun paramètre échographique ne permettait de différencier les patients qui survivaient de ceux qui ne survivaient pas. Parmi l'ensemble des paramètres échographiques évalués, seul le MAPSE latéral, le LV-GLS et l'ITV sous-aortique s'amélioraient au cours du temps. Le MAPSE est corrélé à la gravité initiale du patient évaluée par le score SAPS III mais pas au lactate artériel initial, au score SOFA ou au score inotropes-vasopresseurs. Pour des seuils à 8.5mm et 17mm respectivement, le MAPSE et le TAPSE présentaient une spécificité de 89% et de 79% respectivement pour diagnostiquer une dysfonction cardiaque liée au sepsis définie par un LV-GLS altéré couplé à une augmentation de la troponinémie. A l'admission, les patients survivants présentaient des valeurs de pression artérielle diastolique et de pression artérielle moyenne plus élevées que les patients non survivants, sans préjuger de la présence d'une dysfonction cardiaque liée au sepsis.

Dans une analyse rétrospective de données collectées prospectivement, nous avons pu mettre en évidence une association indépendante entre le MAPSE, le strain longitudinal et la souffrance myocardique définie par une troponinémie ultrasensible T ayant augmenté de plus de 45 ng/L à l'admission. Dans cette étude, qui incluait 152 patients dont certains appartenant à la cohorte présentée ici, l'altération du MAPSE moyenné (septal et latéral) et du strain

longitudinal du ventricule gauche n'était pas non plus associée à une évolution défavorable en termes de mortalité à 30 jours ou de dysfonction d'organe. (181)

Par ailleurs, nous avons étudié le MAPSE latéral dans notre étude. Dans une étude récente, Brault *et al.* semblaient suggérer que le MAPSE septal était mieux corrélé que le MAPSE latéral à la dysfonction myocardique au cours du sepsis. (134) Le MAPSE latéral semble relativement spécifique dans notre étude, cela au détriment d'une bonne sensibilité. Cependant, l'hypothèse principale de cette étude était de chercher des marqueurs échographiques spécifiques de la cardiomyopathie pour en conforter le diagnostic lorsque celle-ci était évoquée.

Nous avons retrouvé une pression artérielle moyenne et une pression artérielle diastolique significativement plus élevées parmi les patients survivants que chez les patients non survivants. Il n'y avait cependant pas de différence significative entre les survivants et les non survivants sur la pression artérielle systolique. Ceci nous fait suggérer que l'augmentation de la pression artérielle moyenne chez les survivants est davantage liée à la restauration des résistances vasculaires périphériques qu'à une augmentation du volume d'éjection systolique. De plus, les valeurs médianes de pression artérielle moyenne maximale étaient de 100 et 103 mmHg à J3 et à J7 respectivement chez les patients survivants contre 87mmHg et 84 mmHg chez les patients non survivants (Figure 6). Dans l'essai randomisé SEPSISPAM, Asfar *et al.* avaient montré qu'il n'y avait aucune différence significative de mortalité à 28 jours entre un groupe de patients ayant comme objectif une pression artérielle moyenne entre 65 et 70 mmHg comparativement à un groupe de patients avec une pression artérielle moyenne cible de 80 à 85 mmHg. (182) Cependant, dans une récente étude rétrospective, Gaci *et al.* avaient mis en évidence que la survenue d'une hypertension spontanée dans les 24h après sevrage des catécholamines était associée à une meilleure survie comparativement à des

patients sevrés de catécholamines sans hypertension précoce. (183) Dans cette étude, le nombre de patients inclus hypertendus et les niveaux de pression artérielle moyenne étaient semblables aux nôtres. Ceci pourrait être une piste de réflexion pour mener des essais randomisés avec des niveaux de pression artérielle moyenne plus élevés au cours du choc septique.

Dans notre étude, aucune anomalie diastolique évaluée par le rapport E/A et E/e' n'a été décrite. Cependant, nous n'avons pas suivi de protocole strict d'évaluations échographiques des pressions diastoliques comme le recommandent les sociétés américaine et européenne d'échocardiographie. (184) Ceci peut largement sous-estimer la prévalence de la dysfonction diastolique dans notre étude.

4.2 Validité interne

Les échographistes étaient entraînés à l'échographie cardiaque ou formés en début d'investigation afin de diminuer la variabilité inter et intra-observateur, ceci permettant une diminution du biais de mesure. En l'absence de refus de consentement, nous avons évité un biais de participation. Parmi les forces de cette étude, nous pouvons également retenir le caractère prospectif et consécutif de l'inclusion permettant de s'amender des biais de recrutement et de survie sélective. Aucun patient n'a été exclu de l'étude à postériori et toutes les données disponibles ont été inclus dans l'analyse permettant de ne pas avoir de biais d'attrition. Les images échographiques étaient relues à postériori permettant de diminuer le biais de mesure. Enfin, le recueil des données était centralisé et harmonisé pour tous les centres permettant d'éviter les erreurs de classement et les pertes de données.

4.3 Validité externe

Il s'agit d'une étude multicentrique à l'échelle européenne ayant inclus une partie des données de 3 centres dans l'analyse. Ceci permet d'éviter un effet centre et d'élargir la généralisation des résultats. L'inclusion consécutive des patients et le peu de critères d'exclusion ont permis d'avoir un échantillon homogène de chocs septiques avec une quantité égale de chocs septiques en contexte médical ou chirurgical favorisant ainsi la généralisation des résultats. Bien que la mortalité à 30 jours soit plus faible dans cette étude que dans d'autres études d'échantillon plus large (185), les critères d'inclusions utilisés étaient les critères consensuels du choc septique. (1) Hormis la mortalité, les autres caractéristiques à l'inclusion sont semblables à d'autres cohortes de choc septiques récentes notamment sur les scores de gravité ou des taux sanguins de lactate à l'inclusion. (186)

4.4 Limites de l'étude

Plusieurs limites sont à noter sur cette étude. Premièrement, il existe des données manquantes sur les différents paramètres étudiés entraînant une perte de puissance statistique. Une des raisons de ces données manquantes était l'absence de suivi hémodynamique, échographique et biochimique des patients après leur sortie de soins intensifs et cela même en cas de sortie avant le 7ème jour. Les données manquantes pouvaient également être dues au décès du patient, à une mauvaise échogénicité ou à une erreur dans le recueil de données sans que ces raisons soient mentionnées systématiquement. Ceci peut rendre l'interprétation des résultats difficile. De plus,

l'échogénicité du patient n'était pas mentionnée, ce qui ne permet pas d'éliminer un biais de mesure malgré la relecture des images à postériori.

Comme dit précédemment, la mortalité était plus faible dans cette étude que dans d'autres cohortes de patients similaires. Certains calculs statistiques portant sur la mortalité n'ont pas pu être réalisés par manque d'effectifs lorsque la cohorte parisienne était analysée seule.

Une partie des données était issue des patients du centre de l'Hôpital Européen Georges Pompidou pouvant induire un effet centre pour une partie des données. De la même manière, les données issues de ce même centre manquent probablement de puissance statistique en l'absence d'un échantillon de taille suffisante.

Enfin, les facteurs de confusion potentiels n'ont pas été pris en compte dans l'analyse comme la présence d'une dysfonction cardiaque antérieure à l'admission ou une autre cause de dysfonction cardiaque concomitante.

4.5 Conclusion

Dans les 24 premières heures du choc septique, environ 30% des patients présentaient une altération d'au moins un des paramètres de fonction systolique ventriculaire gauche ou droite. L'excursion systolique de l'aspect latéral de l'anneau mitral et de l'anneau tricuspide (MAPSE et TAPSE) semblaient être des marqueurs relativement spécifiques pour diagnostiquer une cardiomyopathie septique définie par un LV-GLS altéré associé à une troponinémie augmentée. Parmi les paramètres échographiques étudiés, seuls le MAPSE latéral, l'ITV sous-aortique et le LV-GLS s'amélioraient entre le premier et le septième jour d'étude. Aucun paramètre échographique ou biochimique évalué dans les 7 premiers jours du choc septique ne permettait de différencier les patients qui survivaient de ceux qui ne

survivaient pas. Il existait une corrélation entre le MAPSE latéral et le TAPSE latéral. Il existait une faible corrélation entre le MAPSE et la gravité du patient à l'admission évaluée par le score SAPS 3. Les patients qui ont survécu avaient des valeurs de pression artérielle diastolique et de pression artérielle moyenne plus élevées que les patients qui ne survivaient pas, sans préjuger de la présence d'une dysfonction cardiaque liée au sepsis.

Bibliographie

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 23 févr 2016;315(8):801.
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. janv 2020;395(10219):200-11.
3. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. déc 2020;24(1):239.
4. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit. *Lancet Respir Med*. mai 2014;2(5):380-6.
5. Dupuis C, Bouadma L, Ruckly S, Perozziello A, Van-Gysel D, Mageau A, et al. Sepsis and septic shock in France: incidences, outcomes and costs of care. *Ann Intensive Care*. déc 2020;10(1):145.
6. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 24 avr 2014;370(17):1583-93.
7. Annane D. Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock. *JAMA*. 21 août 2002;288(7):862.
8. Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagredo V, Taboada F, Gandía F, Tamayo L, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care*. 2008;12(6):R158.
9. Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T, et al. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. déc 2012;12(12):919-24.
10. Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasewitz GT, et al. Systemic Host Responses in Severe Sepsis Analyzed by Causative Microorganism and Treatment Effects of Drotrecogin Alfa (Activated). *Clin Infect Dis*. 1 juill 2003;37(1):50-8.

11. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med*. mars 2018;378(9):809-18.
12. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *The Lancet*. janv 2005;365(9453):63-78.
13. Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. déc 2018;22(1):112.
14. Angus DC, Van Der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 29 août 2013;369(9):840-51.
15. Wilson RF, Chiscano AD, Quadros E, Tarver M. Some observations on 132 patients with septic shock. *Anesth Analg*. 1967;46(6):751-63.
16. Maclean LD, Mulligan WG, Mclean APH, Duff JH. Patterns Of Septic Shock In Man—a Detailed Study Of 56 Patients: *Ann Surg*. oct 1967;166(4):543-62.
17. Weisel RD, Vito L, Dennis RC, Valeri CR, Hechtman HB. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg*. avr 1977;133(4):512-21.
18. Calvin JE, Driedger AA, Sibbald WJ. An Assessment of Myocardial Function in Human Sepsis Utilizing ECG Gated Cardiac Scintigraphy. *Chest*. nov 1981;80(5):579-86.
19. Parker MM. Profound but Reversible Myocardial Depression in Patients with Septic Shock. *Ann Intern Med*. 1 avr 1984;100(4):483.
20. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock: *Crit Care Med*. juin 2008;36(6):1701-6.
21. Sato R, Kuriyama A, Takada T, Nasu M, Luthe SK. Prevalence and risk factors of sepsis-induced cardiomyopathy: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. sept 2016;95(39):e5031.
22. Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, De Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med*. mai 2017;43(5):633-42.
23. Jardin F, Fourme T, Page B, Loubières Y, Vieillard-Baron A, Beauchet A, et al. Persistent Preload Defect in Severe Sepsis Despite Fluid Loading. *Chest*. nov 1999;116(5):1354-9.

24. Pulido JN, Afessa B, Masaki M, Yuasa T, Gillespie S, Herasevich V, et al. Clinical Spectrum, Frequency, and Significance of Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Mayo Clin Proc.* juill 2012;87(7):620-8.
25. Vallabhajosyula S, Jentzer JC, Geske JB, Kumar M, Sakhuja A, Singhal A, et al. New-Onset Heart Failure and Mortality in Hospital Survivors of Sepsis-Related Left Ventricular Dysfunction. *Shock.* févr 2018;49(2):144-9.
26. Lanspa MJ, Olsen TD, Wilson EL, Leguyader ML, Hirshberg EL, Anderson JL, et al. A simplified definition of diastolic function in sepsis, compared against standard definitions. *J Intensive Care.* déc 2019;7(1):14.
27. Lanspa MJ, Cirulis MM, Wiley BM, Olsen TD, Wilson EL, Beesley SJ, et al. Right Ventricular Dysfunction in Early Sepsis and Septic Shock. *Chest.* mars 2021;159(3):1055-63.
28. Dalla K, Hallman C, Bech-Hanssen O, Haney M, Ricksten SE. Strain echocardiography identifies impaired longitudinal systolic function in patients with septic shock and preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound.* déc 2015;13(1):30.
29. Zaky A, Gill EA, Paul CP, Bendjelid K, Treggiari MM. Characteristics of Sepsis-Induced Cardiac Dysfunction using Speckle-Tracking Echocardiography: A Feasibility Study. *Anaesth Intensive Care.* janv 2016;44(1):65-76.
30. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* juin 2015;41(6):1004-13.
31. De Geer L, Engvall J, Oscarsson A. Strain echocardiography in septic shock – a comparison with systolic and diastolic function parameters, cardiac biomarkers and outcome. *Crit Care.* déc 2015;19(1):122.
32. Brown SM, Pittman JE, Hirshberg EL, Jones JP, Lanspa MJ, Kuttler KG, et al. Diastolic dysfunction and mortality in early severe sepsis and septic shock: a prospective, observational echocardiography study. *Crit Ultrasound J.* déc 2012;4(1):8.
33. Vallabhajosyula S, Shankar A, Vojjini R, Cheungpasitporn W, Sundaragiri PR, DuBrock HM, et al. Impact of Right Ventricular Dysfunction on Short-term and Long-term Mortality in Sepsis. *Chest.* juin 2021;159(6):2254-63.
34. Vallabhajosyula S, Kumar M, Pandompatam G, Sakhuja A, Kashyap R, Kashani K, et al. Prognostic impact of isolated right ventricular dysfunction in sepsis and septic shock: an 8-year historical cohort study. *Ann Intensive Care.* déc 2017;7(1):94.

35. Kim J sung, Kim YJ, Kim M, Ryoo SM, Kim WY. Association between right ventricle dysfunction and poor outcome in patients with septic shock. *Heart*. nov 2020;106(21):1665-71.
36. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. janv 2015;28(1):1-39.e14.
37. Parrillo JE, Burch C, Shelhamer JH, Parker MM, Natanson C, Schuette W. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest*. 1 oct 1985;76(4):1539-53.
38. Reilly JM, Cunnion RE, Burch-Whitman C, Parker MM, Shelhamer JH, Parrillo JE. A Circulating Myocardial Depressant Substance is Associated with Cardiac Dysfunction and Peripheral Hypoperfusion (Lactic Acidemia) in Patients with Septic Shock. *Chest*. mai 1989;95(5):1072-80.
39. Kumar A, Thota V, Dee L, Olson J, Uretz E, Parrillo JE. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J Exp Med*. 1 mars 1996;183(3):949-58.
40. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta synergistically depress human myocardial function: *Crit Care Med*. juill 1999;27(7):1309-18.
41. Hollenberg SM. TUMOR NECROSIS FACTOR DEPRESSES MYOCARDIAL-CELL FUNCTION-RESULTS USING AN INVITRO ASSAY OF MYOCYTE PERFORMANCE. *Clin Res*. avr 1989;Vol. 37(No. 2):A528-A528.
42. Landesberg G, Levin PD, Gilon D, Goodman S, Georgieva M, Weissman C, et al. Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock: No Correlation With Inflammatory Cytokines in Real-life Clinical Setting. *Chest*. juill 2015;148(1):93-102.
43. Hinshaw L, Archer L, Spitzer J, Black M, Peyton M, Greenfield L. Effects of coronary hypotension and endotoxin on myocardial performance. *Am J Physiol-Leg Content*. 1 nov 1974;227(5):1051-7.
44. Bruni FD, Komwatana P, Soulsby ME, Hess ML. Endotoxin and myocardial failure: role of the myofibril and venous return. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 août 1978;235(2):H150-6.
45. Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. *Circulation*. avr 1986;73(4):637-44.

46. Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. *Circulation*. mars 1987;75(3):533-41.
47. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis: Impact of Time of Assessment and Relationship With Outcome*. *Crit Care Med*. mars 2013;41(3):791-9.
48. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular Blood Flow Is Altered in Patients with Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juill 2002;166(1):98-104.
49. Lam C, Tyml K, Martin C, Sibbald W. Microvascular perfusion is impaired in a rat model of normotensive sepsis. *J Clin Invest*. 1 nov 1994;94(5):2077-83.
50. Piper RD, Pitt-Hyde M, Li F, Sibbald WJ, Potter RF. Microcirculatory changes in rat skeletal muscle in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. oct 1996;154(4):931-7.
51. Farquhar I, Martin CM, Lam C, Potter R, Ellis CG, Sibbald WJ. Decreased Capillary Density in Vivo in Bowel Mucosa of Rats with Normotensive Sepsis. *J Surg Res*. févr 1996;61(1):190-6.
52. Ince C, Mayeux PR, Nguyen T, Gomez H, Kellum JA, Ospina-Tascón GA, et al. The Endothelium in Sepsis. *Shock*. mars 2016;45(3):259-70.
53. Van Den Berg BM, Vink H, Spaan JAE. The Endothelial Glycocalyx Protects Against Myocardial Edema. *Circ Res*. 4 avr 2003;92(6):592-4.
54. Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis. *Br J Anaesth*. oct 2012;109(4):503-13.
55. Ellis CG, Bateman RM, Sharpe MD, Sibbald WJ, Gill R. Effect of a maldistribution of microvascular blood flow on capillary O₂ extraction in sepsis. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 1 janv 2002;282(1):H156-64.
56. Groeneveld ABJ, Lambalgen AAV, Bos GCVD, Bronsveld W, Nauta JJP, Thijs LG. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. *Cardiovasc Res*. 1 janv 1991;25(1):80-8.
57. Favory R, Neviere R. Significance and interpretation of elevated troponin in septic patients. *Crit Care*. 2006;10(4):224.

58. Endoh M. Force–frequency relationship in intact mammalian ventricular myocardium: physiological and pathophysiological relevance. *Eur J Pharmacol.* oct 2004;500(1-3):73-86.
59. Janssen PML, Periasamy M. Determinants of frequency-dependent contraction and relaxation of mammalian myocardium. *J Mol Cell Cardiol.* nov 2007;43(5):523-31.
60. Joulin O, Marechaux S, Hassoun S, Montaigne D, Lancel S, Neviere R. Cardiac force-frequency relationship and frequency-dependent acceleration of relaxation are impaired in LPS-treated rats. *Crit Care.* 2009;13(1):R14.
61. Parker JL, Adams HR. Contractile dysfunction of atrial myocardium from endotoxin-shocked guinea pigs. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 juin 1981;240(6):H954-62.
62. Patel D, Duke K, Light RB, Jacobs H, Mink SN, Bose D. Impaired sarcoplasmic calcium release inhibits myocardial contraction in experimental sepsis. *J Crit Care.* juin 2000;15(2):64-72.
63. Carrara M, Ferrario M, Bollen Pinto B, Herpain A. The autonomic nervous system in septic shock and its role as a future therapeutic target: a narrative review. *Ann Intensive Care.* déc 2021;11(1):80.
64. Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic Overstimulation During Critical Illness: Adverse Effects of Adrenergic Stress. *J Intensive Care Med.* sept 2009;24(5):293-316.
65. Romano FD, Jones SB. Alterations in beta-adrenergic stimulation of myocardial adenylate cyclase in endotoxic rats. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* 1 mars 1986;250(3):R358-64.
66. Silverman HJ, Lee NH, el-Fakahany EE. Effects of canine endotoxin shock on lymphocytic beta-adrenergic receptors. *Circ Shock.* déc 1990;32(4):293-306.
67. Parratt JR. Myocardial and circulatory effects of *E. coli* endotoxin; modification of responses to catecholamines. *Br J Pharmacol.* janv 1973;47(1):12-25.
68. Bernardin G, Strosberg AD, Bernard A, Mattei M, Marullo S. β -adrenergic receptor-dependent and -independent stimulation of adenylate cyclase is impaired during severe sepsis in humans. *Intensive Care Med.* 9 déc 1998;24(12):1315-22.
69. Chung MK, Gulick TS, Rotondo RE, Schreiner GF, Lange LG. Mechanism of cytokine inhibition of beta-adrenergic agonist stimulation of cyclic AMP in rat cardiac myocytes. Impairment of signal transduction. *Circ Res.* sept 1990;67(3):753-63.
70. Gulick T, Chung MK, Pieper SJ, Lange LG, Schreiner GF. Interleukin 1 and tumor necrosis factor inhibit cardiac myocyte beta-adrenergic responsiveness. *Proc Natl Acad Sci.* sept 1989;86(17):6753-7.

71. Rudiger A, Dyson A, Felsmann K, Carré JE, Taylor V, Hughes S, et al. Early functional and transcriptomic changes in the myocardium predict outcome in a long-term rat model of sepsis. *Clin Sci*. 1 mars 2013;124(6):391-401.
72. Bernardin G, Kisoka RL, Delporte C, Robberecht P, Vincent JL. Impairment of β -Adrenergic Signaling in Healthy Peripheral Blood Mononuclear Cells Exposed to Serum from Patients with Septic Shock: Involvement of the Inhibitory Pathway of Adenylyl Cyclase Stimulation: *Shock*. févr 2003;19(2):108-12.
73. Stanzani G, Duchen MR, Singer M. The role of mitochondria in sepsis-induced cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis*. avr 2019;1865(4):759-73.
74. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *The Lancet*. juill 2002;360(9328):219-23.
75. Brown DA, Perry JB, Allen ME, Sabbah HN, Stauffer BL, Shaikh SR, et al. Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. avr 2017;14(4):238-50.
76. Levy E, Slusser RJ, Ruebner BH. Hepatic changes produced by a single dose of endotoxin in the mouse. *Electron microscopy. Am J Pathol*. févr 1968;52(2):477-502.
77. Gotloib L, Shostak A, Galdi P, Jaichenko J, Fudin R. Loss of microvascular negative charges accompanied by interstitial edema in septic rats' heart. *Circ Shock*. janv 1992;36(1):45-56.
78. Hauptmann S, Klosterhalfen B, Weis J, Mittermayer C, Kirkpatrick CJ. Skeletal muscle oedema and muscle fibre necrosis during septic shock. Observations with a porcine septic shock model. *Virchows Arch [Internet]*. juill 1994 [cité 23 août 2023];424(6). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00195781>
79. Watts J. Metabolic dysfunction and depletion of mitochondria in hearts of septic rats. *J Mol Cell Cardiol*. janv 2004;36(1):141-50.
80. Crouser ED, Julian MW, Blaho DV, Pfeiffer DR. Endotoxin-induced mitochondrial damage correlates with impaired respiratory activity: *Crit Care Med*. févr 2002;30(2):276-84.
81. Suliman H, Weltywolf K, Carraway M, Tatro L, Piantadosi C. Lipopolysaccharide induces oxidative cardiac mitochondrial damage and biogenesis. *Cardiovasc Res*. 1 nov 2004;64(2):279-88.
82. Singer M, Brealey D. Mitochondrial dysfunction in sepsis. Brown GC, Nicholls DG, Cooper CE, éditeurs. *Biochem Soc Symp*. 1 sept 1999;66:149-66.

83. Jeger V, Djafarzadeh S, Jakob SM, Takala J. Mitochondrial function in sepsis. *Eur J Clin Invest.* mai 2013;43(5):532-42.
84. Groening P, Huang Z, La Gamma EF, Levy RJ. Glutamine Restores Myocardial Cytochrome c Oxidase Activity and Improves Cardiac Function During Experimental Sepsis. *J Parenter Enter Nutr.* mars 2011;35(2):249-54.
85. Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Motterlini R, Neviere R. Carbon Monoxide Rescues Mice from Lethal Sepsis by Supporting Mitochondrial Energetic Metabolism and Activating Mitochondrial Biogenesis. *J Pharmacol Exp Ther.* mai 2009;329(2):641-8.
86. Supinski GS, Murphy MP, Callahan LA. MitoQ administration prevents endotoxin-induced cardiac dysfunction. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol.* oct 2009;297(4):R1095-102.
87. Escames G, López LC, Ortiz F, López A, García JA, Ros E, et al. Attenuation of cardiac mitochondrial dysfunction by melatonin in septic mice: NOS and heart mitochondrial dysfunction in sepsis. *FEBS J.* avr 2007;274(8):2135-47.
88. Doerrier C, García JA, Volt H, Díaz-Casado ME, Luna-Sánchez M, Fernández-Gil B, et al. Permeabilized myocardial fibers as model to detect mitochondrial dysfunction during sepsis and melatonin effects without disruption of mitochondrial network. *Mitochondrion.* mars 2016;27:56-63.
89. Larche J, Lancel S, Hassoun SM, Favory R, Decoster B, Marchetti P, et al. Inhibition of Mitochondrial Permeability Transition Prevents Sepsis-Induced Myocardial Dysfunction and Mortality. *J Am Coll Cardiol.* juill 2006;48(2):377-85.
90. Zang QS, Sadek H, Maass DL, Martinez B, Ma L, Kilgore JA, et al. Specific inhibition of mitochondrial oxidative stress suppresses inflammation and improves cardiac function in a rat pneumonia-related sepsis model. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol.* 1 mai 2012;302(9):H1847-59.
91. Crouser ED. Mitochondrial dysfunction in septic shock and multiple organ dysfunction syndrome. *Mitochondrion.* sept 2004;4(5-6):729-41.
92. Dikalov S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic Biol Med.* oct 2011;51(7):1289-301.
93. Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN. Protection of Cardiac Mitochondria by Overexpression of MnSOD Reduces Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes.* 1 mars 2006;55(3):798-805.
94. Matsushima S, Ide T, Yamato M, Matsusaka H, Hattori F, Ikeuchi M, et al. Overexpression of Mitochondrial Peroxiredoxin-3 Prevents Left Ventricular Remodeling and Failure After Myocardial Infarction in Mice. *Circulation.* 11 avr 2006;113(14):1779-86.

95. Szeto HH. First-in-class cardiolipin-protective compound as a therapeutic agent to restore mitochondrial bioenergetics. *Br J Pharmacol.* avr 2014;171(8):2029-50.
96. Paradies G, Paradies V, De Benedictis V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Functional role of cardiolipin in mitochondrial bioenergetics. *Biochim Biophys Acta BBA - Bioenerg.* avr 2014;1837(4):408-17.
97. Li G, Wu J, Li R, Yuan D, Fan Y, Yang J, et al. Protective Effects of Antioxidant Peptide SS-31 Against Multiple Organ Dysfunctions During Endotoxemia. *Inflammation.* févr 2016;39(1):54-64.
98. Liu Y, Yang W, Sun X, Xie L, Yang Y, Sang M, et al. SS31 Ameliorates Sepsis-Induced Heart Injury by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammation. *Inflammation.* déc 2019;42(6):2170-80.
99. Hool LC, Corry B. Redox Control of Calcium Channels: From Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Antioxid Redox Signal.* avr 2007;9(4):409-35.
100. Liu M, Liu H, Dudley SC. Reactive Oxygen Species Originating From Mitochondria Regulate the Cardiac Sodium Channel. *Circ Res.* 15 oct 2010;107(8):967-74.
101. Forstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J.* 1 avr 2012;33(7):829-37.
102. Tsolaki V, Makris D, Mantzaris K, Zakyntinos E. Sepsis-Induced Cardiomyopathy: Oxidative Implications in the Initiation and Resolution of the Damage. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1-11.
103. Massion PB, Feron O, Dessy C, Balligand JL. Nitric Oxide and Cardiac Function: Ten Years After, and Continuing. *Circ Res.* 5 sept 2003;93(5):388-98.
104. Sato K, Miyakawa K, Takeya M, Hattori R, Yui Y, Sunamoto M, et al. Immunohistochemical expression of inducible nitric oxide synthase (iNOS) in reversible endotoxic shock studied by a novel monoclonal antibody against rat iNOS. *J Leukoc Biol.* janv 1995;57(1):36-44.
105. Tavernier B, Li J, El-Omar MM, Lanone S, Yang Z, Trayer IP, et al. Cardiac contractile impairment associated with increased phosphorylation of troponin I in endotoxemic rats. *FASEB J.* févr 2001;15(2):294-6.
106. Beckman JS, Beckman TW, Chen J, Marshall PA, Freeman BA. Apparent hydroxyl radical production by peroxynitrite: implications for endothelial injury from nitric oxide and superoxide. *Proc Natl Acad Sci.* févr 1990;87(4):1620-4.
107. Szabó C. Multiple pathways of peroxynitrite cytotoxicity. *Toxicol Lett.* avr 2003;140-141:105-12.

108. Soriano FG, Nogueira AC, Caldini EG, Lins MH, Teixeira AC, Cappi SB, et al. Potential role of poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) polymerase activation in the pathogenesis of myocardial contractile dysfunction associated with human septic shock: Crit Care Med. avr 2006;34(4):1073-9.
109. Opie LH. Myocardial Contraction and Relaxation. In: THE HEART - Physiology and Metabolism. second edition. New York: Raven Press; 1998.
110. Koss KL, Kranias EG. Phospholamban: A Prominent Regulator of Myocardial Contractility. Circ Res. déc 1996;79(6):1059-63.
111. Mercadier JJ, Gomez A, Crozatier B. Physiologie de la contraction et de la relaxation cardiaques. 14. EMC-Cardiologie. 2019;2.
112. Bers DM. Cardiac excitation–contraction coupling. Nature. janv 2002;415(6868):198-205.
113. Abi-Gerges N, Tavernier B, Mebazaa A, Faivre V, Paqueron X, Payen D, et al. Sequential Changes in Autonomic Regulation of Cardiac Myocytes after *In Vivo* Endotoxin Injection in Rat. Am J Respir Crit Care Med. 1 oct 1999;160(4):1196-204.
114. Zhong J, Hwang TC, Adams HR, Rubin LJ. Reduced L-type calcium current in ventricular myocytes from endotoxemic guinea pigs. Am J Physiol-Heart Circ Physiol. 1 nov 1997;273(5):H2312-24.
115. Zhu X, Bernecker OY, Manohar NS, Hajjar RJ, Hellman J, Ichinose F, et al. Increased leakage of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ contributes to abnormal myocyte Ca²⁺ handling and shortening in sepsis*: Crit Care Med. mars 2005;33(3):598-604.
116. Duncan DJ, Yang Z, Hopkins PM, Steele DS, Harrison SM. TNF- α and IL-1 β increase Ca²⁺ leak from the sarcoplasmic reticulum and susceptibility to arrhythmia in rat ventricular myocytes. Cell Calcium. avr 2010;47(4):378-86.
117. Yang J, Zhang R, Jiang X, Lv J, Li Y, Ye H, et al. Toll-like receptor 4–induced ryanodine receptor 2 oxidation and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ leakage promote cardiac contractile dysfunction in sepsis. J Biol Chem. janv 2018;293(3):794-807.
118. Zhang C, Mo M, Ding W, Liu W, Yan D, Deng J, et al. High-mobility group box 1 (HMGB1) impaired cardiac excitation–contraction coupling by enhancing the sarcoplasmic reticulum (SR) Ca²⁺ leak through TLR4–ROS signaling in cardiomyocytes. J Mol Cell Cardiol. sept 2014;74:260-73.
119. Wu LL, Tang C, Dong LW, Liu MS. Altered Phospholamban-Calcium ATPase Interaction in Cardiac Sarcoplasmic Reticulum During the Progression of Sepsis: Shock. mai 2002;17(5):389-93.

120. Takeuchi K, Del Nido PJ, Ibrahim AE, Poutias DN, Glynn P, Cao-Danh H, et al. Increased myocardial calcium cycling and reduced myofilament calcium sensitivity in early endotoxemia. *Surgery*. août 1999;126(2):231-8.
121. Wu LL, Tang C, Liu MS. Altered phosphorylation and calcium sensitivity of cardiac myofibrillar proteins during sepsis. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol*. 1 août 2001;281(2):R408-16.
122. Rossi MA, Celes MRN, Prado CM, Saggiaro FP. MYOCARDIAL STRUCTURAL CHANGES IN LONG-TERM HUMAN SEVERE SEPSIS/SEPTIC SHOCK MAY BE RESPONSIBLE FOR CARDIAC DYSFUNCTION. *Shock*. janv 2007;27(1):10-8.
123. Crampin EJ, Smith NP, Langham AE, Clayton RH, Orchard CH. Acidosis in models of cardiac ventricular myocytes. *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci*. 15 mai 2006;364(1842):1171-86.
124. Than N, Shah N, White J, Lee JA, Orchard CH. Effects of acidosis and hypoxia on the response of isolated ferret cardiac muscle to inotropic agents. *Cardiovasc Res*. 1 août 1994;28(8):1209-17.
125. Akira S. Mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol*. févr 2003;15(1):5-11.
126. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 1 nov 2001;1(2):135-45.
127. Conway-Morris A, Wilson J, Shankar-Hari M. Immune Activation in Sepsis. *Crit Care Clin*. janv 2018;34(1):29-42.
128. Feng Y, Chao W. Toll-Like Receptors and Myocardial Inflammation. *Int J Inflamm*. 2011;2011:1-21.
129. Nishimura M, Naito S. Tissue-Specific mRNA Expression Profiles of Human Toll-Like Receptors and Related Genes. *Biol Pharm Bull*. 2005;28(5):886-92.
130. Abraham E. Nuclear Factor- κ B and Its Role in Sepsis-Associated Organ Failure. *J Infect Dis*. 15 juin 2003;187(s2):S364-9.
131. Guo RF, Riedemann NC, Ward PA. Role of C5a and C5aR Interaction in Sepsis. *Shock*. janv 2004;21(1):1-7.
132. Niederbichler AD, Hoesel LM, Westfall MV, Gao H, Ipaktchi KR, Sun L, et al. An essential role for complement C5a in the pathogenesis of septic cardiac dysfunction. *J Exp Med*. 23 janv 2006;203(1):53-61.

133. Alam M, Höglund C, Thorstrand C. Longitudinal systolic shortening of the left ventricle: an echocardiographic study in subjects with and without preserved global function. *Clin Physiol.* juill 1992;12(4):443-52.
134. Brault C, Zerbib Y, Mercado P, Diouf M, Michaud A, Tribouilloy C, et al. Mitral annular plane systolic excursion for assessing left ventricular systolic dysfunction in patients with septic shock. *BJA Open.* sept 2023;7:100220.
135. Huang SJ, Ting I, Huang AM, Slama M, McLean AS. Longitudinal wall fractional shortening: an M-mode index based on mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) that correlates and predicts left ventricular longitudinal strain (LVLS) in intensive care patients. *Crit Care.* déc 2017;21(1):292.
136. Johansson Blixt P, Chew MS, Åhman R, De Geer L, Blomqwist L, Åström Aneq M, et al. Left ventricular longitudinal wall fractional shortening accurately predicts longitudinal strain in critically ill patients with septic shock. *Ann Intensive Care.* déc 2021;11(1):52.
137. Aloia E, Cameli M, D'Ascenzi F, Sciacaluga C, Mondillo S. TAPSE: An old but useful tool in different diseases. *Int J Cardiol.* déc 2016;225:177-83.
138. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* juill 2010;23(7):685-713.
139. Pombo JF, Troy BL, Russell RO. Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction by Echocardiography. *Circulation.* avr 1971;43(4):480-90.
140. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail.* avr 2021;27(4):387-413.
141. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive Myocardial Strain Measurement by Speckle Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* févr 2006;47(4):789-93.
142. Chang WT, Lee WH, Lee WT, Chen PS, Su YR, Liu PY, et al. Left ventricular global longitudinal strain is independently associated with mortality in septic shock patients. *Intensive Care Med.* oct 2015;41(10):1791-9.
143. Tossavainen E, Soderberg S, Gronlund C, Gonzalez M, Henein MY, Lindqvist P. Pulmonary artery acceleration time in identifying pulmonary hypertension patients with raised pulmonary vascular resistance. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging.* 1 sept 2013;14(9):890-7.

144. Sevilla Berrios RA, O'Horo JC, Velagapudi V, Pulido JN. Correlation of left ventricular systolic dysfunction determined by low ejection fraction and 30-day mortality in patients with severe sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. août 2014;29(4):495-9.
145. Huang SJ, Nalos M, McLean AS. Is early ventricular dysfunction or dilatation associated with lower mortality rate in adult severe sepsis and septic shock? A meta-analysis. *Crit Care*. 2013;17(3):R96.
146. Sanfilippo F, Huang S, Messina A, Franchi F, Oliveri F, Vieillard-Baron A, et al. Systolic dysfunction as evaluated by tissue Doppler imaging echocardiography and mortality in septic patients: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. avr 2021;62:256-64.
147. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 1 nov 2014;100(21):1673-80.
148. Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: Speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care*. 2014;18(4):R149.
149. Zhang HM, Wang XT, Zhang LN, He W, Zhang Q, Liu DW, et al. Left Ventricular Longitudinal Systolic Function in Septic Shock Patients with Normal Ejection Fraction: A Case-control Study. *Chin Med J (Engl)*. 20 mai 2017;130(10):1169-74.
150. Song J, Yao Y, Lin S, He Y, Zhu D, Zhong M. Feasibility and discriminatory value of tissue motion annular displacement in sepsis-induced cardiomyopathy: a single-center retrospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 18 juill 2022;26(1):220.
151. Havaladar AA. Evaluation of sepsis induced cardiac dysfunction as a predictor of mortality. *Cardiovasc Ultrasound*. 30 nov 2018;16(1):31.
152. Landesberg G, Gilon D, Meroz Y, Georgieva M, Levin PD, Goodman S, et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. *Eur Heart J*. 1 avr 2012;33(7):895-903.
153. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. oct 2017;119(4):583-94.
154. Rolando G, Espinoza EDV, Avid E, Welsh S, Pozo JD, Vazquez AR, et al. Prognostic value of ventricular diastolic dysfunction in patients with severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2015 [cité 24 nov 2023];27(4). Disponible sur: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20150057>

155. Sturgess DJ, Marwick TH, Joyce C, Jenkins C, Jones M, Masci P, et al. Prediction of hospital outcome in septic shock: a prospective comparison of tissue Doppler and cardiac biomarkers. *Crit Care*. 2010;14(2):R44.
156. Gajanana D, Seetha Rammohan H, Alli O, Romero-Corral A, Purushottam B, Ponamgi S, et al. Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion and Its Association with Mortality in Critically Ill Patients. *Echocardiography*. août 2015;32(8):1222-7.
157. Mingels AM, Mills NL, Mueller C. Cardiac troponin T and I: back to basics. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 25 sept 2023;12(9):631-2.
158. Layland J, Solaro R, Shah A. Regulation of cardiac contractile function by troponin I phosphorylation. *Cardiovasc Res*. 1 avr 2005;66(1):12-21.
159. Mair J, Dienstl F, Puschendorf B. Cardiac Troponin T in the Diagnosis of Myocardial Injury. *Crit Rev Clin Lab Sci*. janv 1992;29(1):31-57.
160. Jeremias A, Gibson CM. Narrative Review: Alternative Causes for Elevated Cardiac Troponin Levels when Acute Coronary Syndromes Are Excluded. *Ann Intern Med*. 3 mai 2005;142(9):786.
161. Chauin A. The Main Causes and Mechanisms of Increase in Cardiac Troponin Concentrations Other Than Acute Myocardial Infarction (Part 1): Physical Exertion, Inflammatory Heart Disease, Pulmonary Embolism, Renal Failure, Sepsis. *Vasc Health Risk Manag*. sept 2021;Volume 17:601-17.
162. Ma Z, Krishnamurthy M, Modi V, Allen D, Shirani J. Impact of cardiac troponin release and fluid resuscitation on outcomes of patients with sepsis. *Int J Cardiol*. sept 2023;387:131144.
163. Docherty AB, Sim M, Oliveira J, Adlam M, Ostermann M, Walsh TS, et al. Early troponin I in critical illness and its association with hospital mortality: a cohort study. *Crit Care*. déc 2017;21(1):216.
164. Bergenzaun L, Öhlin H, Gudmundsson P, Düring J, Willenheimer R, Chew MS. High-sensitive cardiac Troponin T is superior to echocardiography in predicting 1-year mortality in patients with SIRS and shock in intensive care. *BMC Anesthesiol*. déc 2012;12(1):25.
165. Landesberg G, Jaffe AS, Gilon D, Levin PD, Goodman S, Abu-Baih A, et al. Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation*. *Crit Care Med*. avr 2014;42(4):790-800.
166. Frencken JF, Donker DW, Spitoni C, Koster-Brouwer ME, Soliman IW, Ong DSY, et al. Myocardial Injury in Patients With Sepsis and Its Association With Long-Term Outcome. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. févr 2018;11(2):e004040.

167. ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem*. mai 2000;46(5):650-7.
168. Calzetta L, Orlandi A, Page C, Rogliani P, Rinaldi B, Rosano G, et al. Brain natriuretic peptide: Much more than a biomarker. *Int J Cardiol*. oct 2016;221:1031-8.
169. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, De Bold MK, De Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol*. nov 2020;17(11):698-717.
170. Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management. *Eur J Heart Fail*. mars 2004;6(3):359-63.
171. Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, Vinsonneau C, Cariou A, Grabar S, et al. Brain natriuretic peptide: A marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis: *Crit Care Med*. mars 2004;32(3):660-5.
172. Klouche K, Pommet S, Amigues L, Bargnoux AS, Dupuy AM, Machado S, et al. Plasma Brain Natriuretic Peptide and Troponin Levels in Severe Sepsis and Septic Shock: Relationships With Systolic Myocardial Dysfunction and Intensive Care Unit Mortality. *J Intensive Care Med*. juill 2014;29(4):229-37.
173. McLean AS, Huang SJ, Hyams S, Poh G, Nalos M, Pandit R, et al. Prognostic values of B-type natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock*: *Crit Care Med*. avr 2007;35(4):1019-26.
174. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. oct 2007;370(9596):1453-7.
175. Moreno RP, Metnitz PGH, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, et al. SAPS 3—From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 2: Development of a prognostic model for hospital mortality at ICU admission. *Intensive Care Med*. oct 2005;31(10):1345-55.
176. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure: On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine (see contributors to the project in the appendix). *Intensive Care Med*. juill 1996;22(7):707-10.
177. Vincent JL, De Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med*. nov 1998;26(11):1793-800.

178. Rockwood K. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *Can Med Assoc J.* 30 août 2005;173(5):489-95.
179. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis*: *Pediatr Crit Care Med.* août 2017;18(8):750-7.
180. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl.* mars 2012;2(1):19-36.
181. Blixt PJ, Nguyen M, Cholley B, Hammarskjöld F, Toiron A, Bouhemad B, et al. Association between left ventricular systolic function parameters and myocardial injury, organ failure and mortality in patients with septic shock. *Ann Intensive Care.* 18 janv 2024;14(1):12.
182. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med.* 24 avr 2014;370(17):1583-93.
183. Gaci R, Lemarie J, Conrad M, Cravoisy A, Bollaert PE, Gibot S. Early hypertension after vasopressor weaning during septic shock: associated factors and prognostic significance. *Minerva Anesthesiol [Internet].* févr 2018 [cité 8 mai 2024];84(2). Disponible sur: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R02Y2018N02A0196>
184. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* avr 2016;29(4):277-314.
185. Bauer M, Gerlach H, Vogelmann T, Preissing F, Stiefel J, Adam D. Mortality in sepsis and septic shock in Europe, North America and Australia between 2009 and 2019— results from a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* déc 2020;24(1):239.
186. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 févr 2019;321(7):654.

Table des figures

Figure 1. Baisse initiale de la FEVG de manière globale chez les patients septiques avec diminution significativement plus importante dans le groupe survivant avec récupération ad integrum entre J7 et J10. D'après M.Parker et al. 1984.(19).....	21
Figure 2. Diminution significative de la densité en récepteur β -adrénergique chez des patients septique (S) et non septique avec administration de catécholamines (NS) comparativement à un groupe de sujets sains (HC). D'après G.Bernardin et al. (68).....	27
Figure 3. Physiologie du transport calcique au cours d'un cycle cardiaque	31
Figure 4. Diminution de la réponse contractile des cardiomyocytes de rat à l'exposition en dose croissante de C5a. D'après Niederbichle et al. (132).....	35
Figure 5. Courbe de survie de Kaplan-Meier sur la mortalité en réanimation en fonction du LV-GLS. D'après Chang et al. (142).....	37
Figure 6. Evolution des paramètres hémodynamiques en fonction du statut survivant ou décédé ...	54
Figure 7. Comparaison de la FEVG et du MAPSE latéral en fonction du statut survivant ou décédé. .	55
Figure 8 Corrélation entre le MAPSE à J1 et le SAPS III, le SOFA, la lactatémie et le score inotropes-vasopresseurs à l'admission.....	56
Figure 9. Courbe ROC caractérisant l'aptitude du MAPSE et du TAPSE latéraux à diagnostiquer la dysfonction cardiaque liée au sepsis	57
Figure 10. Corrélation entre le MAPSE latéral et le TAPSE latéral à l'admission.....	59
Figure 11. Évolution des marqueurs biochimiques au cours du temps.....	61

Annexes

Annexe 1

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES EST I

*CENTRE HOSPITALIER LA CHARTREUSE
1 BOULEVARD CHANOINE KIR – BP 23314
21033 DIJON CEDEX*

EXTRAIT DU PROCÈS VERBAL RÉUNION DU 29 OCTOBRE 2021

PERSONNES PRESENTES :

Médecins ou personnes qualifiées en matière de recherche biomédicale (Catégorie I):

Pr QUENOT

Infirmiers et Infirmières (Catégorie IV) : Mme RAT

Personnes qualifiées en raison de leur compétence à l'égard des questions d'éthique (Catégorie V):

Dr BOGGIO

Personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique (Catégorie VIII):

Mme TABUTIAUX ; Mme MONNIER

Représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé (Catégorie IX):

M. LECOMTE

Au cours de cette réunion en comité restreint a été étudié le dossier :

Dossier 21.02984.000034 – ID RCB : 2021-A02403-38

Étude Sepsis in the ICU-II. Une étude d'observation prospective multicentrique sur les marqueurs échocardiographiques, hémodynamiques et biologiques de la cardiomyopathie septique.

Promoteur : Linköping University Hospital

Investigateur-Coordonnateur : Pr Belaid BOUHEMAD

Avis du Comité : **FAVORABLE**

Documents examinés par le Comité :

- *Courrier de demande d'avis adressé au CPP EST I – signé et daté du 15/09/2021*
- *Bordereau D'enregistrement (CRB) daté du 15/09/2021*
- *Délégation du promoteur datée et signée du 15/01/2021*
- *Questionnaire d'auto-évaluation pour une recherche mentionnée au 3° de l'Article L.1121-1 du CSP ne portant pas sur un produit mentionné à l'Article L.5311-1 du CSP – signé et daté du 15/09/2021*
- *Liste des investigateurs – version 1 du 10/09/2021*
- *CV et BPC du Pr Bouhemad et du Pr Cholley*
- *Attestation de conformité aux dispositions législatives et réglementaires conformément aux dispositions du titre II du livre Ier de la première partie du CSP signée et datée du 15/09/2021*
- *Attestation sur l'honneur de la conformité avec le Règlement (UE) n°2016/679, datée et signée du 16/09/2021*
- *Note d'information et de non opposition à la conservation et l'utilisation de ressources biologiques à des fins de recherche ultérieure – version 1.0 du 10/09/2021*
- *Cahier d'observation – version 2 du 17/05/2018*

Fait à Dijon, le 29 octobre 2021

Le Président
Pr Jean-Pierre QUENOT

Président : Mr le Pr QUENOT – Centre Hospitalier La Chartreuse – 1 Boulevard Chanoine Kir – BP 23314 – 21033
DIJON CEDEX Tél : 03 80 42 54 85 Fax : 03 80 42 54 86 mail : cpest1@chcdijon.fr
Vice-président : M. Yann LECOMTE – ARUCAH BFC – 21000 DIJON
Secrétaire : M. Mathieu BOULIN – CHU Dijon – Rue Gaffarel – 21000 DIJON

RESEARCH

Open Access

Association between left ventricular systolic function parameters and myocardial injury, organ failure and mortality in patients with septic shock



Patrik Johansson Blixt¹, Maxime Nguyen², Bernard Cholley^{3,4}, Fredrik Hammarskjöld⁵, Alois Toiron³, Belaid Bouhemad², Shaun Lee⁶, Lina De Geer¹, Henrik Andersson¹, Meriam Åström Aneq⁷, Jan Engvall⁷ and Michelle S. Chew^{1*} 

Abstract

Background Left ventricular ejection fraction (LVEF) is inconsistently associated with poor outcomes in patients with sepsis. Newer parameters such as LV longitudinal strain (LVLS), mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) and LV longitudinal wall fractional shortening (LV-LWFS) may be more sensitive indicators of LV dysfunction, but are sparsely investigated. Our objective was to evaluate the association between five traditional and novel echocardiographic parameters of LV systolic function (LVEF, peak tissue Doppler velocity at the mitral valve (s'), LVLS, MAPSE and LV-LWFS) and outcomes in patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) with septic shock.

Methods A total of 152 patients admitted to the ICU with septic shock from two data repositories were included. Transthoracic echocardiograms were performed within 24 h of ICU admission. The primary outcome was myocardial injury, defined as high-sensitivity troponin T ≥ 45 ng/L on ICU admission. Secondary outcomes were organ support-free days (OSFD) and 30-day mortality. We also tested for the prognostic value of the systolic function parameters using multivariable analysis.

Results LVLS, MAPSE and LV-LWFS, but not LVEF and s' , differed between patients with and without myocardial injury. After adjustment for age, pre-existing cardiac disease, Simplified Acute Physiology (SAPS3) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, plasma creatinine and presence of right ventricular dysfunction, only MAPSE and LV-LWFS were independently associated with myocardial injury. None of the systolic function parameters were associated with OSFD or 30-day mortality.

Conclusions MAPSE and LV-LWFS are independently associated with myocardial injury and outperform LVEF, s' and LVLS. Whether these parameters are associated with clinical outcomes such as the need for organ support and short-term mortality is still unclear.

Trial registration NCT01747187 and NCT04695119.

Keywords Septic shock, Left ventricle, Systolic function, Myocardial injury, Organ failure, Strain, MAPSE

*Correspondence:

Michelle S. Chew
michelle.chew@liu.se

Full list of author information is available at the end of the article

Background

Septic cardiomyopathy (SCM) occurs commonly among critically ill patients with sepsis, with prevalences ranging from 20 to 65% [1, 2]. Patients with SCM have a 2–3 times increased risk of mortality [1, 2]. Although no consensus exists for the definition of SCM, sepsis affects the systolic and diastolic functions of both ventricles [1, 2]. Investigations of left ventricular systolic function account for a majority of the reported literature. The most widely used echocardiographic definition for SCM is LVEF < 50%, however other left ventricular (LV) systolic function parameters have been proposed, such as peak systolic tissue Doppler velocity measured at the mitral annulus (s'), LV longitudinal strain (LVLS), mitral annular plane systolic excursion (MAPSE), and LV longitudinal wall fractional shortening (LV-LWFS). s' does not appear to be related to mortality [3], although recent findings indicate that a more complex relationship may exist for LVEF and LVLS [4, 5]. The prognostic importance of systolic LV longitudinal function is increasingly recognised as an early indicator of adverse outcomes in patients with diverse heart diseases [6–8] with a majority of studies investigating LVLS. Available studies in patients with sepsis suggest that LVLS may be a more sensitive indicator of systolic dysfunction and an association with mortality was demonstrated in a recent meta-analysis [9] that was based on a limited number of heterogeneous studies with several reporting contradictory results [10, 11]. In a recent study, LV-LWFS was proposed as a bedside surrogate measurement for LVLS in critically ill patients [12]. LV-LWFS is strongly correlated with LVLS in critically ill patients, a finding that was recently validated in patients with septic shock [13, 14]. Despite their simplicity and feasibility, LV-LWFS and its related parameter MAPSE, have been sparsely investigated in critically ill patients with few studies investigating their association with clinical outcome. Two studies in patients with sepsis have demonstrated the independent association between MAPSE and short-term mortality [15, 16]. However, these data were collected in a limited number of patients and only adjusted for a limited number of confounders.

Current definitions of SCM that are based on a reduced LVEF alone may be too simplistic and demonstrable myocardial injury seems to be a logical prerequisite to support the concept of a 'myopathy'. While it may be intuitive that systolic dysfunction is associated with myocardial injury, defined as elevated high-sensitivity Troponin T (hsTnT) levels, it is poorly investigated among patients with septic shock. It is also unknown how specific echocardiographic markers of LV systolic function are related to the need for

organ support and if they confer additional value when assessed in the presence of potential confounders.

Thus, the aim of this study is to evaluate the independent association between five echocardiographic measurements of LV systolic function; LVEF, s' , LVLS, MAPSE and LV-LWFS, with myocardial injury, organ support-free days (OSFD) and 30-day all-cause mortality.

Methods

This study is a retrospective analysis of prospectively collected data for the explicit purpose of examining the relationship between echocardiographic parameters, biomarkers and outcomes. The dataset was drawn from the data repositories of two studies of patients admitted to intensive care units (ICU) for septic shock. All 177 patients from the original studies were assessed and 152 were included in the present study, 44 from the single-centre Septic Heart (SH) study (NCT01747187) and 108 from the multi-centre Sepsis in the ICU-2 (SICU-2) study (NCT04695119). Both studies were prospective, observational studies including patients with septic shock. Patients were included between 2012 and 2014 and 2019–2022 for the SH and the SICU-2 studies, respectively. Accordingly, SH included patients defined according to the Sepsis-II criteria, whilst SICU-2 recruits patients fulfilling the Sepsis-III criteria. The SICU-2 study is ongoing and currently active in four ICUs in Sweden and France. Written, informed consent was obtained from participants or their proxies. Exclusion criteria were < 18 years of age or lack of informed consent, and presence of acute coronary syndromes on admission (for SICU-2 only). Ethical approval was obtained for each study (Dnr. 2012/233-31, 2016/361-31 Linköping, Dossier 21.02984.000034—ID RCB: 2021-A02403-38 Dijon). A blinded observer not involved in patient care extracted data from the patient's record using a predefined template. Baseline characteristics including comorbidities, pre-existing cardiac disease (defined as arrhythmia, heart failure or ischaemic heart disease), pre-existing medications, intensive care treatment, laboratory variables and outcomes were registered. Data were documented for the first seven days from ICU admission, or until discharge.

The TTE examinations were performed on a GE Vivid E9 or E95 scanner with a M5S-D transducer or a Philips Affiniti 70G with a S5-1 or X5-1 transducer, or a Philips CX-50 with a S5-1 transducer, or a Siemens SC2000 with a 4V1c transducer. All TTE examinations were conducted within 24 h of ICU admission by an experienced, certified physician, sonographer or a clinical physiologist. For patients on invasive mechanical ventilation, the tidal volume was set to 6–8 ml/kg of predicted body weight and echocardiographic recordings were made irrespective of the phase of respiration. We endeavoured to capture

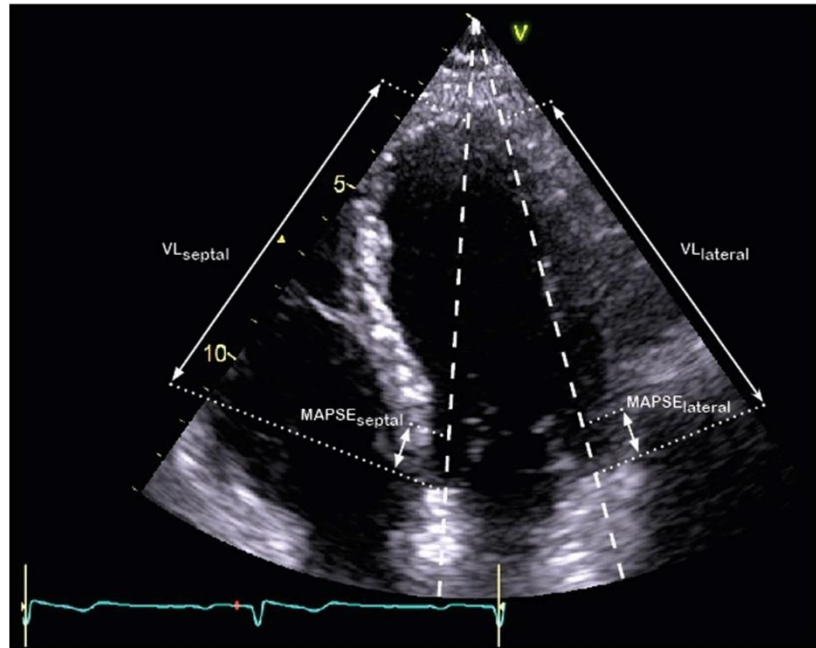


Fig. 1 Measurement of MAPSE and VL

at least three and five heartbeats in patients with sinus rhythm and atrial fibrillation, respectively, for analysis. Recorded values for each variable is the average of these beats. RawDICOM and DICOM images (37 patients) from all sites were transferred to the central echocardiography laboratory at Linköping University Hospital for analysis. Images were imported and analysed in ViewPoint (GE Healthcare GmbH, Solingen, Germany) with EchoPAC Suite (GE EchoPAC plugin v. 202 and v. 203, GE Vingmed Ultrasound AS, Horten, Norway). Three experienced, certified assessors screened all images for suitability of analysis and performed measurements blinded to each other and to the clinical data. LVEF was measured using Simpson's biplane method. Tissue Doppler s' was measured and averaged from the septal and lateral basal walls in the A4C view. LVLS was measured using speckle tracking (Automated Function Imaging with individual optimisation) from the A4C view. Images had to be of sufficient quality for endocardial border tracing and have a frame rate-to-heart rate ratio of at least 0.5. This ratio was chosen by extrapolating recommendations of a minimum of 40 frames per second (FPS) and an estimated resting heart rate of 80 beats/min in a normal population [17]. Peak myocardial strain for each of the three lateral as well as the three medial segments was averaged. The average of septal and lateral MAPSE

was calculated and measured in the A4C view. Post-systolic shortening was avoided by gating the measurements to the electrocardiogram. Ventricle length (VL) was measured in A4C, length calibration was performed for each image (Fig. 1). VL was calculated as the average of septal and lateral lengths. This method is easy to learn and requires little prior experience to obtain robust measurements as long as a proper A4C view is obtained. LV-LWFS was calculated according to the method by Huang et al. [12] and is given by Eq. 1.

LV-LWFS calculation.

$$LV - LWFS = \frac{MAPSE}{VL} \times 100. \quad (1)$$

RV systolic dysfunction was defined as free wall longitudinal strain (FWS) > -20%, tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) < 17 mm, fractional area change (FAC) < 35%, peak systolic tissue or colour Doppler velocity measured at the tricuspid annulus (s') < 9.5 cm/s or < 6.0 cm/s [18], respectively, or right ventricle to left ventricle (RV/LV) area ratio > 0.66 with concurrent paradoxical septal motion.

Although the majority of TTE examinations predated the PRICES statement, we endeavoured to report our findings accordingly [19].

For measurement of myocardial injury, we used an hsTnT assay. EDTA-plasma was collected from patients within six hours of ICU admission. Measurements were made in batch by technicians blinded to the results of the echocardiography findings and vice versa using automated immunoassays (Cobas e411 or e610, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) by a central chemistry lab accredited according to ISO-IEC 17025. The measuring range was 3–10000 ng/L and the 99th percentile (upper reference limit) is 14 ng/L in healthy individuals, with a total coefficient of variation of approximately 3.5%.

The primary outcome was myocardial injury, defined as an increased hsTnT ≥ 45 ng/L on ICU admission, with or without ischaemic symptoms. This definition was based on estimations from previous findings in ICU patients [15, 16] and corresponds to approximately three times the upper reference limit in a normal population. Secondary outcomes were OSFD and 30-day all-cause mortality. OSFD was defined as the number of days alive and without vasopressors/inotropes, invasive mechanical ventilation or renal replacement therapy within 30 days of study enrolment. Only days free from all organ-support therapies were counted as OSFD. OSFD was assigned a value of '0' for patients dying within the observation period [20]. The vasoactive-inotropic score (VIS) was used to assess cardiovascular dysfunction [21]. The score is the mean VIS during admission day and calculated according to Eq. 2.

Vasoactive-inotropic score.

$$\begin{aligned} & \text{Dopamine dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \\ & + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \\ & + 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}), \\ & + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}) \\ & + 10000 \times \text{vasopressin dose } (\text{U}/\text{kg}/\text{min}) \\ & + 100 \times \text{norepinephrine(base) dose } (\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}). \end{aligned} \quad (2)$$

Statistics

Data are presented as median and interquartile range (IQR) for continuous variables and frequencies and percentages (%) for categorical variables. For comparisons, Mann–Whitney U-test was used for continuous data and Chi²-test for categorical data. Missing data were deleted listwise. Each echocardiographic variable was modelled in separate logistic or linear regressions to avoid possible collinearity. The multivariable models were adjusted for age, SAPS III score, pre-existing cardiac disease, and admission values of SOFA score and plasma creatinine concentrations. These covariates were chosen a priori based on previous findings and clinical plausibility. We reasoned that a robust multivariable analysis would

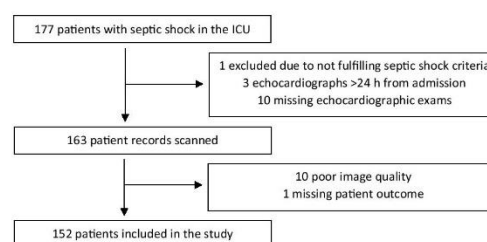


Fig. 2 Inclusion and exclusion flowchart

require adjustment for 5–10 key independent variables. Using a rule of thumb of 10 outcomes per independent variable, we calculated that 70 outcomes were required to correct for 7 independent variables. Our sample size was based on an assumed frequency of myocardial injury of at least 50% [15, 16]. Given this assumption, a sample size of at least 140 patients was required.

A sensitivity analyses was conducted including patients without atrial fibrillation at the time of echocardiography. Interobserver variability was measured with the intraclass correlation coefficient.

All analyses were made in IBM SPSS Statistics (version 28.0, IBM Corp., Armonk, NY).

Results

A flowchart of inclusion and exclusion is shown in Fig. 2.

A total of 152 patients were finally included in the study. 76 patients (50%) were identified as having myocardial injury on ICU admission.

A large proportion (39%) of patients had pre-existing cardiac disease or any combination of these. Patients with myocardial injury were generally older with pre-existing cardiac disease and had a higher plasma creatinine and VIS on admission, compared to patients without myocardial injury (Table 1). Compared to the SH cohort, patients in the SICU-2 cohort had higher BMI, lower SOFA score, lower admission Hb, higher admission creatinine and a higher frequency of inotropes, but were otherwise similar (Additional file 1: Table S1).

Clinical characteristics during TTE are shown in Additional file 1: Table S2.

The feasibility for echocardiographic measurements was limited by technical constraints, resulting in inability to use M-Mode in images from other manufacturers than GE as well as one centre routinely measuring colour Doppler tissue velocities, rather than pulsed wave, making s' only available for 80 patients (53%). With these difficulties in mind the feasibility was 84%, 71%, 77%, and 77% for LVEF, LVLS, MAPSE, and LV-LWFS, respectively. Interobserver variability measured as the

Table 1 Baseline characteristics and biomarker findings on admission for all patients and stratified by myocardial injury

	All n = 152	No myocardial injury n = 76	Myocardial injury n = 76
Age years (IQR)	70 (58–76)	63 (54–73)	72 (62–78)
Sex, male n (%)	84 (55)	43 (61)	38 (50)
Body mass index kg/m ² (IQR), n = 133	27.7 (23.7–32.2)	27.3 (23.7–30.9)	28.9 (23.9–33.5)
Pre-existing cardiac disease† n (%)	59 (39)	22 (31)	36 (47)
SOFA score (IQR)	9 (7–12)	9 (7–12)	10 (8–13)
SAPS 3 core (IQR)	67 (57–76)	65 (55–76)	71 (62–77)
Clinical Frailty Scale score (IQR) n = 108	3 (2–4)	3 (2–4)	3 (3–4)
Haemoglobin g/L (IQR)	100 (84–112)	102 (85–113)	97 (82–109)
Creatinine μmol/L (IQR)	148 (98–225)	128 (82–184)	179 (120–234)
Lactate mmol/L (IQR)	3.2 (1.9–4.8)	3.3 (1.8–4.9)	3.2 (2.1–4.7)
hsTnT ng/L (IQR), n = 142	49 (23–98)	23 (15–37)	95 (62–233)
VIS score (IQR), n = 105	9.9 (4.2–15.8)	7.0 (3.5–12.6)	11.2 (4.6–19.0)
Inotropes‡ n (%)	64 (42)	27 (38)	35 (46)
Non-surgical admission cause n (%), n = 108	60 (56)	26 (55)	30 (54)
Surgical admission cause n (%), n = 108	48 (44)	21 (45)	26 (46)
Acute surgery n (%)	42 (87)	19 (91)	22 (85)
Elective surgery n (%)	6 (13)	2 (9)	4 (15)
Sepsis source, n = 108			
Abdominal n (%)	32 (30)	15 (32)	16 (29)
Urological/kidneys n (%)	27 (25)	10 (21)	15 (27)
Lungs/airways n (%)	21 (19)	10 (21)	9 (16)
Muscle/fascia n (%)	10 (9)	7 (15)	3 (5)
Hepatobiliary/pancreas n (%)	6 (6)	1 (2)	5 (9)
Catheter related n (%)	6 (6)	1 (2)	3 (5)
Skin n (%)	3 (3)	1 (2)	2 (4)
Other n (%)	2 (2)	1 (2)	1 (2)
Unknown n (%)	1 (1)	1 (2)	0 (0)

Myocardial injury defined as high-sensitivity troponin T \geq 45 ng/L on ICU admission

SOFA Sequential Organ Failure Assessment. SAPS 3 Simplified Acute Physiology Score 3. HsTnT: high-sensitive Troponin T. VIS vasoactive-inotropic score

† Defined as arrhythmia, heart failure or ischaemic heart disease

‡ Dobutamine, levosimendan, milrinone or adrenalin

Table 2 Echocardiographic parameters and clinical outcomes for all patients and stratified by myocardial injury

	All n = 152	No myocardial injury n = 76	Myocardial injury n = 76	p
LVEF % (IQR), n = 127	50 (41–57)	51 (45–58)	48 (38–55)	0.09
s' cm/s (IQR), n = 80	8.3 (6.5–10.6)	9.5 (7.3–11.4)	8.0 (6.4–9.5)	0.09
LVLS % (IQR), n = 107	–13.0 (–16.4 to –10.0)	–14.2 (–17.4 to –10.8)	–12.4 (–14.4 to –9.3)	0.02
MAPSE mm (IQR), n = 122	9 (8–12)	11 (8–13)	9 (6–10)	<0.001
LV-LWFS % (IQR), n = 121	10.5 (8.6–12.6)	11.6 (9.4–14.0)	10.0 (7.4–11.7)	<0.001
ICU-free days (IQR)	21 (0–27)	22 (6–27)	18 (0–26)	0.07
Vasopressors/inotropes-free days (IQR)	26 (7–28)	27 (16–28)	24 (0–28)	0.06
Mechanical ventilation-free days (IQR)	23 (0–30)	25 (8–30)	22 (0–30)	0.19
CRRT in ICU n (%)	46 (31)	18 (26)	26 (35)	0.24
CRRT-free days (IQR)	30 (14–30)	30 (20–30)	27 (0–30)	0.04
Organ support-free days (IQR)	23 (0–28)	24 (7–28)	21 (0–28)	0.13
ICU mortality n (%)	28 (18)	10 (14)	16 (21)	0.27
30-day mortality n (%)	32 (21)	12 (17)	18 (24)	0.31

Myocardial injury defined as high-sensitivity troponin T \geq 45 ng/L on ICU admission

LVEF: left ventricular ejection fraction. s': peak systolic tissue Doppler velocity measured at the mitral annulus. LVLS: left ventricular longitudinal strain. MAPSE: mitral annular plane systolic excursion. LV-LWFS: left ventricular longitudinal wall fractional shortening. CRRT: continuous renal replacement therapy

intraclass correlation coefficient was 0.968, 0.984, 0.976, 0.949 and 0.937 for LVEF, s', LVLS, MAPSE and LWFS, respectively.

Myocardial injury, organ support-free days and 30-day mortality

More impaired values of LVLS, MAPSE and LV-LWFS, but not LVEF and s' were observed in patients with myocardial injury (Table 2). Patients with myocardial injury had fewer CRRT-free days. However, OSFD and mortality did not differ between groups.

In multivariable analyses (Table 3), MAPSE and LV-LWFS were independently associated with myocardial injury, whereas LVEF, s' and LVLS were not.

Sensitivity analysis

A sensitivity analysis was conducted excluding patients with atrial fibrillation at the time of TTE (n = 33). In this population, MAPSE and LV-LWFS were significantly decreased among patients with myocardial injury, however their independent effect was not preserved in the multivariable analysis (Additional file 1: Tables S3, S4).

Discussion

We demonstrate that MAPSE and LV-LWFS, but not LVEF, s' and LVLS, are independently associated with myocardial injury in patients with septic shock.

Myocardial injury was chosen as the primary outcome with the intention to establish a relationship between echocardiography variables and biochemical markers of tissue injury, as a possible explanation for poor clinical outcomes. The demonstration of a relationship between echocardiographic markers of systolic function and myocardial injury is a relevant pathophysiological finding and supports the use of a combined biomarker-imaging approach for defining sepsis-induced myocardial dysfunction.

When considered in isolation, LVLS, MAPSE and LV-LWFS, but not LVEF and s', were associated with myocardial injury on ICU admission. After adjusting for age, pre-existing cardiac disease, SAPS 3 score, RV systolic dysfunction, SOFA score and creatinine on admission, only MAPSE and LV-LWFS maintained a statistically significant association with myocardial injury. LVLS,

Table 3 Independent relationship between echocardiographic variables and myocardial injury

	Model with LVEF	Model with s'	Model with LVLS	Model with MAPSE	Model with LV-LWFS
LVEF aOR (CI)	0.97 (0.93–1.01) <i>p</i> =0.10	–	–	–	–
s' aOR (CI)	–	0.93(0.76–1.16) <i>p</i> =0.53	–	–	–
LVLS aOR (CI)	–	–	1.10 (0.98–1.24) <i>p</i> =0.11	–	–
MAPSE aOR (CI)	–	–	–	0.84 (0.70–0.99) <i>p</i> =0.04	–
LV-LWFS aOR (CI)	–	–	–	–	0.85 (0.73–0.99) <i>p</i> =0.04
Age	1.07 (1.03–1.11) <i>p</i> =0.001	1.04 (0.99–1.09) <i>p</i> =0.10	1.06 (1.01–1.10) <i>p</i> =0.01	1.06 (1.01–1.10) <i>p</i> =0.01	1.06 (1.01–1.10) <i>p</i> =0.01
Cardiac disease†	0.77 (0.31–1.91) <i>p</i> =0.58	0.76 (0.26–2.23) <i>p</i> =0.61	0.71 (0.25–1.98) <i>p</i> =0.51	0.83 (0.32–2.13) <i>p</i> =0.70	0.82 (0.32–2.11) <i>p</i> =0.68
SOFA	0.96 (0.83–1.10) <i>p</i> =0.56	0.97 (0.82–1.15) <i>p</i> =0.75	1.12 (0.95–1.33) <i>p</i> =0.19	1.00 (0.86–1.16) <i>p</i> =0.99	0.99 (0.86–1.15) <i>p</i> =0.93
SAPS 3	1.02 (0.99–1.05) <i>p</i> =0.30	1.00 (0.98–1.03) <i>p</i> =0.81	1.01 (0.97–1.04) <i>p</i> =0.67	1.03 (0.99–1.07) <i>p</i> =0.20	1.03 (0.99–1.07) <i>p</i> =0.16
Creatinine	1.00 (1.00–1.01) <i>p</i> =0.02	1.00 (1.00–1.01) <i>p</i> =0.13	1.01 (1.00–1.01) <i>p</i> =0.02	1.00 (1.00–1.01) <i>p</i> =0.02	1.00 (1.00–1.01) <i>p</i> =0.02
RV systolic dysfunction‡	1.34 (0.54–3.33) <i>p</i> =0.53	1.42 (0.43–4.66) <i>p</i> =0.56	1.45 (0.51–4.10) <i>p</i> =0.49	1.03 (0.39–2.75) <i>p</i> =0.96	1.08 (0.41–2.81) <i>p</i> =0.88

Echocardiographic variables (either LVEF, s', LVLS, MAPSE or LV-LWFS) were included in 5 separate multivariable models adjusted for age, previous cardiac disease, SOFA score, SAPS3 score, creatinine and RV systolic dysfunction. Myocardial injury defined as high-sensitivity troponin T_≥45 ng/L on ICU admission. Data are presented as adjusted odds ratio (aOR) (95% confidence interval)

LVEF left ventricular ejection fraction. s': peak systolic tissue Doppler velocity measured at the mitral annulus. LVLS left ventricular longitudinal strain. MAPSE mitral annular plane systolic excursion. LV-LWFS: left ventricular longitudinal wall fractional shortening. CRRT: continuous renal replacement therapy. SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, score at admission. SAPS 3 Simplified Acute Physiology Score 3, score at admission

† Pre-existing cardiac disease, defined as arrhythmias, heart failure or ischaemic heart disease, or any combination of these

‡ Defined as FWS > -20%, TAPSE < 17 mm, FAC < 35%, tissue or colour s' < 9.5 cm/s or < 6.0 cm/s, respectively, or (RV/LV) area ratio > 0.66 with concurrent paradoxical septal motion

another echocardiographic measure of longitudinal contractility was more impaired among patients with myocardial injury, but the relationship was not statistically significant after multivariable adjustment. Nevertheless, it may be prudent to keep in mind that the effect size for LVLS may be clinically meaningful and was in the same direction as MAPSE and LV-LWFS. Collectively our findings indicate LV variables reflecting longitudinal displacement are of prognostic significance for myocardial injury and that the other systolic function variables reflect different aspects of LV function. These longitudinal parameters seem to be of less importance among patients without AF. Our results strengthen the recent PRICES expert consensus recommendation [19] for reporting cardiac rhythm at the time of echocardiography and to collect additional information on s', MAPSE and LV strain for evaluation of LV systolic function.

While we cannot demonstrate a causal relationship, the association between decreased longitudinal contractility and myocardial injury raises the question of why longitudinal function appears to be more affected and if their effect on myocardial injury may be modified. In patients

with increased cardiovascular risk, myocardial deformation in the longitudinal plane has important prognostic implications even when LVEF is preserved [22]. Among healthy subjects and patients with decreased LV function, atrioventricular plane longitudinal movement has been shown to be the primary contributor to LV pump function, accounting for 60% of stroke volume [23]. We can only speculate as to whether the septic heart is even more dependent on this process that is reflected biochemically as cardiac enzyme leakage. Nevertheless, decreased MAPSE and LV-LWFS did not translate into poorer clinical outcomes with regard to the need for organ support or mortality at day 30. The lack of a statistical signal confirming an association between early echocardiographic assessment in the ICU and the need for organ support is consistent with a pattern of non-conclusive findings regarding echocardiography in previous literature [24, 25]. In addition, when our data were subjected to analysis using a 3-knot cubic spline function (data not shown), we could not reproduce the results recently reported by Dugar and coworkers [5] that showed a U-shaped relationship between LVEF and mortality. Although we

stress that our study was not powered to detect differences in the need for organ support and 30-day mortality, we note that all LV parameters were more impaired in patients with myocardial injury, and patients with myocardial injury had poorer organ function outcomes (Table 2). Surprisingly, the contribution of RV dysfunction appeared to be less important in our model. Therefore, a combination of myocardial injury and impaired LV longitudinal contractility may be a relevant phenotype for future diagnostic and therapeutic research.

Our study has some important limitations. Our data were drawn from two different repositories designed for research. Although the inclusion criteria, echocardiography protocols and baseline patient characteristics were almost identical, we cannot exclude that some differences in management may have occurred. In the later repository, data were collected from a multi-centre study with a majority from 2 centres in Sweden (65% from the coordinating centre) and we cannot exclude country to country differences in management. Nevertheless, all patients were included using septic shock criteria and echocardiography was conducted within 24 h of admission, and all patients were treated according to current guidelines. We measured longitudinal strain from a single view, in contrast to the three views recommended for global longitudinal strain (GLS). The feasibility of GLS is generally poor in patients with septic shock [12] and a single view longitudinal strain has good agreement with GLS and is sufficient for bedside examination [26]. Our study does not discount the value of GLS in the septic shock setting, and it may be possible that the use of GLS, when viable, may be more prognostically informative than LVLS. MAPSE and LV-LWFS are mathematically coupled, and therefore it is not surprising that both parameters had almost identical effect sizes for the outcome. Our results demonstrate the robustness of these related parameters, and that there is no advantage of LV-LWFS over MAPSE for the prediction of myocardial injury. When excluding patients with AF, the prognostic relationship was lost in the multivariable analysis. This may be due to a true lack of effect, a Type II error, or that patients with AF are more dependent on longitudinal function. This finding remains to be confirmed in larger cohorts of patients with and without AF. Our choice of hsTnT cut-off to indicate myocardial injury was arbitrary since there is no currently accepted definition for myocardial injury in sepsis. Using the definition of acute myocardial injury, hsTnT > 14 ng/L and > 20% dynamic change according to the 4th Universal Definition of Myocardial Infarction [27], was deemed unsuitable since 89% of the cohort fulfilled these criteria. The choice of 45 ng/L as a cut-off was based on median values in previous similar populations [15, 16] and is approximately three times the upper

reference limit of a normal population and thus more likely to reflect true tissue injury. Although we endeavoured to have simultaneous measurements, we cannot exclude that a delay between hsTnT sampling and echocardiography may have occurred in some patients.

Although no formal assessment was made to exclude acute myocardial infarction (AMI) on admission, we found that two patients suffered AMI during the course of their ICU stay. The study was also underpowered to detect changes in some secondary outcomes, therefore we have made very cautious interpretations regarding OSFD and mortality. We did not design the study to take into account changing trajectories of echocardiographic parameters over the course of ICU stay. We cannot exclude that the echocardiographic abnormalities pre-date ICU admission and mitigated this by considering pre-existing cardiac disease in our analyses. While we were unable to demonstrate a statistically significant independent association with organ failure, future studies should explore this relationship in larger cohorts, taking into account temporal echocardiographic changes.

Conclusions

The longitudinal systolic function parameters MAPSE and LV-LWFS but not other LV systolic function parameters, are independently associated with myocardial injury in critically ill patients with septic shock. Their relationship with clinical outcomes could not be confirmed and should be explored in future studies.

Abbreviations

LVLS	Left ventricular longitudinal strain
LVEF	Left ventricle ejection fraction
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion
LV-LWFS	Left ventricle longitudinal wall fractional shortening
s'	Peak tissue Doppler velocity at the mitral valve
OSFD	Organ support-free days
TTE	Transthoracic echocardiography
ICU	Intensive care unit
SAPS 3	Simplified acute physiology score 3
SOFA	Sequential organ failure assessment
NTproBNP	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
SCM	Septic cardiomyopathy
LV	Left ventricle
VL	Ventricle length
HsTnT	High-sensitivity troponin T
SICU-2	Sepsis in the ICU-2
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
DICOM	Digital imaging and communications in medicine
FPS	Frames per second
LVSD	Left ventricular systolic dysfunction
PRICES	Preferred Reporting Items for Critical care Echocardiography Studies
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
IQR	Interquartile range
CFS	Clinical frailty scale
CRRT	Continuous renal replacement therapy
OR	Odds ratio

CI	Confidence interval
aOR	Adjusted odds ratio
GLS	Global longitudinal strain
AMI	Acute myocardial infarction
mmHg	Millimetres of mercury
cmH ₂ O	Centimetres of water
VIS	Vasoactive-inotropic score
PaO ₂	Arterial partial pressure of oxygen
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen
kPa	Kilo Pascal

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01235-5>.

Additional file 1: Table S1. Comparison of the Septic Heart cohort and the Sepsis in the ICU 2 cohort. **Table S2.** Patient characteristics at the time of echocardiography for all patients and stratified by myocardial injury. **Table S3.** Sensitivity analysis excluding patients with atrial fibrillation. Echocardiographic parameters for all patients and stratified by myocardial injury. **Table S4.** Sensitivity analysis excluding patients with atrial fibrillation. Independent relationship between echocardiographic variables and myocardial injury. Echocardiographic variables (either LVEF, s', LVLS, MAPSE or LV-LWFS) were included in 5 separate multivariable models adjusted for age, previous cardiac disease, SOFA score, SAPS3 score, creatinine and RV systolic dysfunction. **Table S5.** PRICES checklist items.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge Sara Gifting for performing analyses on the echocardiographic exams.

Author contributions

MSC, LDG, MÅA and JE designed the original studies. MSC, LDG, JE, MNS, BC, AT and BB collected data in the original studies. MSC and PJB designed the current study and drafted the manuscript. MÅA, MSC, JE and PJB assessed suitable echocardiographic exams. MÅA and JE provided advice and technical support in echocardiographic measurement. PJB, SL and a registered, experienced critical care sonographer performed the analyses of the echocardiographic exams. PJB, MSC and HA performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open access funding provided by Linköping University. Open access funding provided by Linköping University. This study was partly funded by grants from the Region Östergötland ALF grants and Linköping University (SC-2019-00155-12, LIO-935252, and LIO-900161). The funding bodies had no role in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript.

Availability of data and materials

The data from this study will be made available after publication, upon application to the corresponding author and within the terms of the Global Data Protection Regulation and the Swedish Patient Data Law (2008:355). To avoid the possibility of identifying individual cases, detailed data are not given in the paper but may be requested from the corresponding author.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Ethical approval was obtained for each individual study by Regional Ethical Review Board in Linköping, Sweden: 2012/233–31 and 2016/361–31. Written, informed consent was obtained from all participants or their proxies (next of kin).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

¹Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, S-58185 Linköping, Sweden. ²Department of Anaesthesiology and Intensive Care, Dijon University Hospital, Dijon, France. ³Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris, France. ⁴UMR-S1140 "Innovations Thérapeutiques en Hémostase", Université Paris Cité, INSERM, Paris, France. ⁵Department of Anaesthesia and Intensive Care, Ryhov County Hospital, Jönköping, Sweden. ⁶Intensive Care Unit, St Georges Hospital, London, UK. ⁷Department of Clinical Physiology, Biomedical and Clinical Sciences, Linköping University, Linköping, Sweden.

Received: 30 July 2023 Accepted: 21 December 2023

Published online: 18 January 2024

References

- Vallabhajosyula S, Pruthi S, Shah S, Wiley BM, Mankad SV, Jentzer JC. Basic and advanced echocardiographic evaluation of myocardial dysfunction in sepsis and septic shock. *Anaesth Intensive Care*. 2018;46(1):13–24.
- Ehrman RR, Sullivan AN, Favot MJ, Sherwin RL, Reynolds CA, Abidov A, et al. Pathophysiology, echocardiographic evaluation, biomarker findings, and prognostic implications of septic cardiomyopathy: a review of the literature. *Crit Care*. 2018;22(1):112.
- Sanfilippo F, Huang S, Messina A, Franchi F, Oliveri F, Vieillard-Baron A, et al. Systolic dysfunction as evaluated by tissue Doppler imaging echocardiography and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021;62:256–64.
- Beesley SJ, Sorensen J, Walkey AJ, Tonna JE, Lanspa MJ, Hirshberg E, Grisom CK, Horne BD, Burk R, Abraham TP, Paine R, Brown SM. Long-term implications of abnormal left ventricular strain during sepsis. *Crit Care Med*. 2021;49(4):e444–53.
- Dugar S, Sato R, Chawla S, Young J, Wang X, Grimm R, et al. Is left ventricular systolic dysfunction associated with increased mortality among patients with sepsis and septic shock? *Chest*. 2023;500(12):3692(23):0011–3.
- Nahum J, Bensaïd A, Dussault C, Macron L, Clémence D, Bouhemad B, et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(3):249–56.
- Biering-Sørensen T, Jensen JS, Pedersen SH, Galatius S, Fritz-Hansen T, Bech J, et al. Regional longitudinal myocardial deformation provides incremental prognostic information in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *PLoS ONE*. 2016;11(6):e0158280.
- Aurich M, Fuchs P, Müller-Hennesen M, Uhlmann L, Niemers M, Greiner S, et al. Unidimensional longitudinal strain: a simple approach for the assessment of longitudinal myocardial deformation by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2018;31(6):733–42.
- Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Tritapepe L, Lorini FL, Arcadipane A, et al. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):183.
- Orde SR, Pulido JN, Masaki M, Gillespie S, Spoon JN, Kane GC, et al. Outcome prediction in sepsis: speckle tracking echocardiography based assessment of myocardial function. *Crit Care*. 2014;18(4):R149.
- Boissier F, Razazi K, Seemann A, Bedet A, Thille AW, de Prost N, et al. Left ventricular systolic dysfunction during septic shock: the role of loading conditions. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):633–42.
- Huang SJ, Ting I, Huang AM, Slama M, McLean AS. Longitudinal wall fractional shortening: an M-mode index based on mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) that correlates and predicts left ventricular longitudinal strain (LVLS) in intensive care patients. *Crit Care*. 2017;21(1):292.
- Johansson Blixt P, Chew MS, Åhman R, de Geer L, Blomqvist L, Åström Aneq M, et al. Left ventricular longitudinal wall fractional shortening accurately predicts longitudinal strain in critically ill patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):52.
- Brault C, Zerbib Y, Mercado P, Diouf M, Michaud A, Tribouilloy C, et al. Mitral annular plane systolic excursion for assessing left ventricular

- systolic dysfunction in patients with septic shock. *BJA Open*. 2023;12(7):100220.
15. Bergenzaun L, Ohlin H, Gudmundsson P, Willenheimer R, Chew MS. Mitral annular plane systolic excursion (MAPSE) in shock: a valuable echocardiographic parameter in intensive care patients. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;30(1):16.
 16. Havaladar AA. Evaluation of sepsis induced cardiac dysfunction as a predictor of mortality. *Cardiovasc Ultrasound*. 2018;16(1):31.
 17. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, Baumann R, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry task force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1–11.
 18. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14.
 19. Sanfilippo F, Huang S, Herpain A, Balik M, Chew MS, Clau-Terré F, et al. The PRICES statement: an ESICM expert consensus on methodology for conducting and reporting critical care echocardiography research studies. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):1–13.
 20. Egleston BL, Scharfstein DO, Freeman EE, West SK. Causal inference for non-mortality outcomes in the presence of death. *Biostatistics*. 2007;8(3):526–45.
 21. Song J, Cho H, Park DW, Moon S, Kim JY, Ahn S, Lee SG, Park J. Vasoactive-inotropic score as an early predictor of mortality in adult patients with sepsis. *J Clin Med*. 2021;10(3):495.
 22. Shah AM, Solomon SD. Myocardial deformation imaging: current status and future directions. *Circulation*. 2012;125(2):e244–8.
 23. Carlsson M, Ugander M, Mosén H, Buhre T, Arheden H. Atrioventricular plane displacement is the major contributor to left ventricular pumping in healthy adults, athletes, and patients with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(3):H1452–9.
 24. Kim JS, Kim YJ, Kim M, Ryoo SM, Kim WY. Association between right ventricle dysfunction and poor outcome in patients with septic shock. *Heart*. 2020;106(21):1665–71.
 25. Zaky A, Gill EA, Paul CP, Bendjelid K, Treggiari MM. Characteristics of sepsis-induced cardiac dysfunction using speckle-tracking echocardiography: a feasibility study. *Anaesthesia Intensive Care*. 2016;44(1):65–76.
 26. Bazalgette F, Roger C, Louart B, Daurat A, Bobbia X, Lefrant JY, et al. Prognostic value and time course evolution left ventricular global longitudinal strain in septic shock: an exploratory prospective study. *J Clin Monit Comput*. 2021;35(6):1501–10.
 27. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618–51.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Résumé et indexation en français

Troponine, BNP et paramètres échocardiographiques au cours des 7 premiers jours du choc septique. Étude multicentrique prospective.

Résumé :

Etat des lieux

La dysfonction cardiaque liée au sepsis est une entité clinique connue depuis les années 80. Après plus de 40 ans, son diagnostic reste difficile, non consensuel et basé sur un faisceau d'arguments. De plus, son implication pronostique au cours de l'évolution du sepsis reste mal connue. Nous avons réalisé une étude prospective multicentrique pour tenter d'identifier des signatures spécifiques de celle-ci pour faciliter son diagnostic et mieux appréhender ses implications pronostiques. Nous présentons ici une analyse intermédiaire de cette étude.

Méthode

Les patients étaient inclus consécutivement s'ils avaient plus de 18 ans et avaient été admis depuis moins de 12 heures en réanimation pour choc septique. Nous avons recueilli les paramètres hémodynamiques, biochimiques et échocardiographiques à l'inclusion au 3ème jour et au 7ème jour. Les paramètres hémodynamiques comprenaient la fréquence cardiaque, la pression artérielle systolique, moyenne et diastolique et les paramètres de monitoring hémodynamique (index cardiaque et index de résistance vasculaire systémique). Les valeurs maximale et minimale quotidiennes étaient recueillies. Les paramètres échocardiographiques comprenaient les paramètres de fonction systolique gauche (FEVG, MAPSE latéral, ITV sous aortique, onde S' mitrale moyennée, LV-GLS), de fonction diastolique (onde E, onde A, onde e', surface télésystolique de l'oreillette gauche), de dimensions cardiaques (DTDVG, DTDVD, STDVG, ratio STDVD/STDVG) et de fonction droite (TAPSE latéral, onde S' latérale tricuspide, PAPS, et TAP). Les marqueurs biochimiques recueillis étaient la troponine I, la troponine T et le NT-proBNP.

Résultats

Entre janvier 2022 et février 2024, 100 patients issus de 3 hôpitaux français et suédois ont pu être inclus. A l'admission, environ 30% des malades présentaient au moins une altération de leur fonction ventriculaire systolique gauche ou droite. Avec des seuils de 8.5 mm et 17mm, le MAPSE latéral et le TAPSE latéral présentent une spécificité de 89% [69 - 98%] et 79% [57-91%] et une sensibilité de 64% [39 - 84%] et 87% [62 -98%] (AUC = 0.81, p = 0.002 et AUC 0.79, p = 0.004) respectivement pour diagnostiquer la dysfonction cardiaque liée au sepsis définie par un LV-GLS supérieur à -13% associé à une troponinémie > 45 ng/L. Il existe une corrélation entre le MAPSE et le TAPSE. De plus, le MAPSE présente une faible corrélation avec la gravité des patients évaluée par le score SAPS III (p = 0.031, R² = 0.07) . Ni les biomarqueurs tels que la troponine cardiaque ou le NT-proBNP ni les paramètres échocardiographiques ne permettaient de prédire le pronostic des malades. Les patients qui ont survécu avaient des valeurs de pressions artérielles diastoliques et moyennes plus élevées que les patients qui ne survivaient pas, sans préjuger de la présence d'une dysfonction cardiaque.

Spécialité :

[Anesthésie-Réanimation].

Mots-clés

fMeSH Cardiomyopathie, choc septique, échocardiographie, hémodynamique, marqueurs biologiques, pronostic, diagnostic

Mots-clés libres Dysfonction cardiaque liée au sepsis, choc septique, échocardiographie, biomarqueurs, paramètres hémodynamique, pronostic, diagnostic

Forme ou Genre :

fMeSH : Dissertation universitaire

Rameau : Thèses et écrits académiques

Université Paris Cité

UFR de médecine

15 Rue de l'École de Médecine

75006 Paris